

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

819

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gérard AGULHON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Février 1941, à Paris-15^e

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1970

La dysplasie olfacto-génitale :
données récentes physiopathologiques
et thérapeutiques

A propos de 12 observations

Président : M. BRICAIRE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gérard AGULHON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Février 1941, à Paris-15^e

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1970

La dysplasie olfacto-génitale :
données récentes physiopathologiques
et thérapeutiques

A propos de 12 observations

Président : M. BRICAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

THÈSE

ANNO 1910

PAR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CHU DE MÉDECINE

PAR

Georges AGOURON

Docteur en Médecine, ancien élève de l'École

de Médecine de Paris, ancien interne des

Hospitals, et ancien médecin de la Clinique de 1907

La dysplasie ectodermique
dans ses aspects physiopathologiques
et thérapeutiques
A propos de 12 observations



Examiné par M. BRICHAUX, Professeur

IMPRIMERIE
H. BOULON & Co
2, rue de Valenciennes
PARIS - 105

A MA FEMME

A MES FILLES

A MES PARENTS

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A MES AMIS

*Qu'ils trouvent en ce travail le modeste
témoignage de ma reconnaissance et de ma
profonde affection.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Il nous a fait l'honneur de nous confier
ce travail.*

*Nous le prions d'accepter ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS MOREAU

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MICHEL PHILBERT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Ils ont inspiré et guidé ce travail. La bienveillante aide qu'ils ont bien voulu nous accorder dans tous les domaines nous a été précieuse.

Nous les prions d'accepter ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MULLER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Strasbourg

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUVAIS-JARVIS

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE CHOUBRAC

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BELAISCH

Nous les prions d'accepter nos respectueux remerciements pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail en nous communiquant leurs observations et en nous aidant de leurs précieux conseils.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GABRIEL LAURENCE

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN WEILL

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BENASSY

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE GOULON

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BROUET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL ANDRÉ

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR HORACE BILLET

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS MOREAU

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENÉ MUSSET

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN HIMBERT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN HEWITT

Dermatologiste des Hôpitaux

A TOUS NOS AMIS, ÉTUDIANTS EN MÉDECINE,
INTERNES ET EXTERNES DES HOPITAUX DE PARIS,
EN COMPAGNIE DESQUELS NOUS AVONS EFFECTUÉ
NOS ÉTUDES ET NOTRE EXTERNAT

PLAN

Chapitre I

- I) Introduction
- II) Historique
- III) Définition

Chapitre II

Observations

Chapitre III

- I) Corrélations naso-génitales
- II) L'anosmie

Chapitre IV

- I) Croissance
- II) Caractères sexuels secondaires

Chapitre V

- I) Troubles psychiques
- II) Malformations associées
- III) Héritéité

Chapitre VI

Status endocrinien

Chapitre VII

Données thérapeutiques

Conclusions

Bibliographie

CHAPITRE I

I. — INTRODUCTION

Le propos de ce travail est d'essayer de voir quelle est la conception actuelle et les données récentes de la dysplasie olfactive-génitale (D.O.G.), ou syndrome de de Morsier, à la lueur des 12 observations que nous avons colligées.

Après avoir rapidement défini et fait l'historique de ce syndrome, nous exposerons nos 12 observations, 10 sujets masculins et 2 féminins tous en vie. Dix d'entre elles ont été explorées au cours des dernières années dans le Service du Professeur Bricaire, et les deux autres nous ont été aimablement prêtées par le Professeur Agrégé Mauvais-Jarvis (obs. n° 11) et par le Docteur Choubrac (obs. n° 9). Nous rappellerons l'observation du Professeur Muller qui publia le premier cas de D.O.G. féminin vivant ; nous ferons état des résultats qu'il a récemment obtenus à son sujet et qu'il a bien voulu nous communiquer personnellement.

Puis nous tenterons de faire le point sur un certain nombre de problèmes posés par cet intéressant syndrome. Mais d'emblée, il faut faire quelques réserves.

En effet, lorsque ces cas furent explorés, le dosage par radio-immunologie de la F.S.H., de la L.H. et de la testostérone n'étaient pas au point. Le dosage de la S.T.H. commençait seulement à être utilisé et, dans ces conditions, un certain nombre d'éléments fondamentaux n'ont pu être valablement explorés.

De même, sur le plan thérapeutique, la réponse aux gonadotrophines humaines et au clomiphène n'a pu être étudiée à chaque fois, faute de disposer de ces produits en quantité suffisante.

D'ailleurs, le seul article qui ait étudié de façon approfondie l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique au moyen des dosages L.H., F.S.H. et testostérone modernes chez ce type de malade, vient seulement de paraître aux U.S.A. [67].

En outre, il faut toujours avoir à l'esprit l'existence de traitements hormonaux intempestifs et prolongés institués avant l'exploration endocrine et qui ont bouleversé certaines fonctions (gonadiques, surrénaliennes), tant à l'état statique que dynamique et ceci pour une durée parfois difficile à apprécier.

De même, le plus souvent, ces traitements auront modifié les patients sur le plan morphologique, influant sur leur croissance et sur l'apparition de leurs caractères sexuels.

Par conséquent, pour être validés, les résultats doivent tenir compte de ces réserves et, sachant leur caractère fragmentaire, nous essaierons cependant de dégager un certain nombre d'éléments, tout particulièrement au sujet de l'anosmie, de la croissance, de la morphologie, du psychisme, de l'hérédité et des malformations associées.

Nous dresserons, également, un bilan de l'étude des glandes endocrines de nos malades en nous attachant plus particulièrement à celle des gonades. A ce sujet, nous verrons avant de conclure quelles sont les récentes possibilités thérapeutiques de la D.O.G.

II. — HISTORIQUE

La première observation signalant l'association d'une hypoplasie congénitale des testicules et du membre viril à une agénésie des lobes olfactifs est celle de Maestre de San Juan, en 1856 [29].

Cinq ans plus tard, Heschl [18 bis] publie l'observation d'un cas semblable. Cette fois, l'auteur attire l'attention sur la haute taille du sujet, sur l'aspect féminin du visage et de l'arbre trachéo-bronchique.

Mais c'est à Weidenreich [68], en 1914, que revient le mérite d'avoir insisté sur la morphologie eunuchôide des malades ayant une agénésie des lobes olfactifs.

En 1944, KAILMAN [19] découvre dans trois familles, onze sujets masculins hypogonadiques dont huit sont anosmiques, et s'intéresse surtout au problème génétique.

Enfin, en 1955, le neurologue genevois G. de Morsier [31] publie l'observation d'un enfant décédé à l'âge de deux mois, présentant un certain nombre de malformations cérébrales : crânioschisis frontal avec agénésie des commissures calleuse et antérieure ; crânioschisis occipital avec agénésie du vermis cérébelleux ; agénésie complète des lobes olfactifs, c'est-à-dire du bulbe, du tractus, du trigone et des racines olfactives ; importante échancre de la face inférieure de l'hypothalamus dont les noyaux tubériens latéraux sont totalement absents. D'autre part, les testicules de l'enfant ne sont pas descendus.

Passant en revue 30 cas d'agénésie des lobes olfactifs déjà publiés, il constate la fréquente association de cette malformation avec l'eunuchôidisme et propose pour cette nouvelle entité nosologique le nom de dysplasie olfacto-hypothalamo-génitale ou olfacto-génitale.

Cinq ans plus tard, de Morsier et Gauthier [15, 32, 35, 36] précisent le syndrome en publiant trois nouveaux cas et en complétant leur revue de la littérature qui porte alors sur 52 cas d'agénésie des lobes olfactifs dont 11 ont été autopsiés et 10 présentent une hypoplasie gonadique (*Tableau I*).

TABLEAU I

OBSERVATION	SEXE	AGE	LOBES OLFACTIFS	GONADES	TAILLE	CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES
MAESTRE DE SAN JUAN	M	40	agénésie	hypoplasiques	normale	non mentionnés
HESCHL	M	45	id.	id.	eunuchoidisme	ébauchés
WEIDENREICH	M	68	id.	id.	id.	id.
MIRSALIS	F	76	id.	unilatérale	id.	id.
ALTMANN	M	52	id.	id.	id.	id.
OLDBERG I	M	67	id.	id.	id.	id.
KÖHNE	M	43	id.	id.	id.	id.
STEENFELDT-FOSS	F	49	id.	normales	aspect myxoœdémateux	non mentionnés
GAUTHIER I	M	64	id.	id.	eunuchoidisme	ébauchés
GAUTHIER II	M	62	id.	id.	id.	id.
GAUTHIER III	F	24	id.	id.	pas de mensurations	id.

Ce tableau indique les 11 cas complètement étudiés du point de vue anatomique (in GAUTHIER 16).

C'est en 1960 que Muller découvre le premier cas de D.O.G. féminin et vivant [38] qu'il n'étiquette que deux ans plus tard [44] après avoir eu connaissance des travaux de de Morsier. Puis Belaïsch, Netter et Musset [2] publient 2 cas d'aménorrhée primaire dont l'un semble être une D.O.G. typique. Depuis cette singulière association permettant de parcourir les divers échelons qui unissent une glande effectrice au système régulateur neuro-hypophysaire, a fait l'objet de nombreuses publications [14, 18, 24, 37, 53, 62, 67, 69] auxquelles nous nous référerons au cours de notre étude, et qui montrent que cette affection est moins rare qu'il pourrait sembler.

III. — DEFINITION

Il s'agit d'une affection congénitale plus souvent retrouvée chez l'homme que chez la femme, individualisée pour la première fois par le neurologue genevois G. de Morsier en 1955 [31].

Cette entité nosologique n'est définie, dans les premières publications, qu'anatomiquement comme une association de dysgénésie gonadique avec agénésie des lobes olfactifs et hypoplasie de l'hypothalamus [16].

Une seconde définition, plus récente, d'origine étio-pathogénique, a été proposée par Renner [53] à l'occasion de la publication de l'observation de Muller. D'après lui, « la D.O.G. est due à un arrêt de développement des lobes olfactifs antérieurs entraînant des lésions nerveuses annexes » (pour G. de Morsier, l'atteinte des noyaux parviculaires de l'hypothalamus est facile à expliquer par le simple prolongement vers l'arrière des processus dysplasiques qui touchent le lobe olfactif et la lame criblée — in Gauthier). « La malformation rhinencéphalique est responsable d'une hypoplasie ovarienne, la non-réceptivité des ovaires au traitement exogène étant probablement le résultat de la même lésion nerveuse sans pouvoir exclure un état réfractaire dû au manque prolongé de stimulation ou à l'insuffisance même du développement ovarien.

Il s'agit donc d'une entité endocrinologique bien particulière, secondaire à une lésion centrale supra-hypothalamique, dans laquelle le complexe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle passif subissant le dysfonctionnement supérieur et peut-être même en partie court-circuité par lui. »

En fait, sur le plan clinique, la définition peut être simplifiée : il s'agit de l'association d'un hypogonadisme et d'une malformation rhinencéphalique se traduisant, mais pas obligatoirement, par une anosmie soit complète, soit partielle uni ou bilatérale. Et c'est sur ces critères : anosmie plus ou moins complète, d'origine centrale et congénitale, et hypogonadisme normo ou hypogonadotrophinique que nous avons déterminé le choix de nos observations tout comme l'ont fait les auteurs précédents, qu'ils soient européens ou américains, ces derniers appellent souvent les cas masculins de D.O.G. « Kallman Syndrome ».

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

• Observation n° 1

Marcel Dep..., trente-sept ans, est hospitalisé dans le Service du Professeur Bricaire, le 31 janvier 1967, pour faire le bilan d'un hypogonadisme.

Né normalement d'une grossesse sans problème, son poids et sa taille de naissance ne sont pas précisés, mais sont estimés normaux. Il aurait été remarqué une verge anormalement petite.

Jusqu'à l'âge de douze ans, son développement staturo-pondéral est normal par rapport à celui de ses frères et de ses camarades d'école. A partir de treize-quatorze ans, l'intéressé remarque que ses frères et ses camarades se développent d'une façon beaucoup plus notable et plus rapide sur le plan staturo-pondéral et surtout sur le plan sexuel. A seize - dix-sept ans, le retard s'accroît ; le patient note une verge petite, des testicules petits, une pilosité quasi inexistante et des troubles de la fonction sexuelle ; toutefois, il dit avoir à cette époque une libido et des érections sans éjaculations. A dix-huit ans, il pèse 37 kg et mesure 1,50 m, et est réformé. Entre temps, son médecin de famille lui dit que les choses s'arrangeront avec le temps. A dix-neuf ans, consulte un spécialiste qui lui prescrit un traitement par voie orale et parentérale qui s'avère sans effet. Depuis cette époque, il n'a plus suivi de traitement.

Entre vingt-quatre et vingt-six ans, il atteint sa taille et son poids actuels (1,60 m et 70 kg), alors que disparaît l'énurésie qu'il avait conservée depuis l'enfance.

A l'examen, on note :

- un poids de 70 kg, une taille de 1,60 m ;
- un périmètre thoracique : 1,029 m ;
- un grand trochanter à 0,812 m du sol ;

— un diamètre bitrochantérien : 0,362 m ;

— et un diamètre bideltoïdien : 0,400 m ;

soit une morphologie eunuchoïde avec adiposité de type gynoïde avec surcharge grasseuse des flancs et de l'abdomen.

Ses pieds et ses mains sont normaux, il ne présente pas d'anomalies osseuses si ce n'est un rétrognatisme.

Ses testicules sont petits, de la taille d'une olive, durs et sensibles, et épidi-dymes et les déférents sont cliniquement normaux. Sa verge est infantile et le méat est en bonne position. Il présente quelques poils pubiens et axillaires de type surrénalien, sa barbe est rare, il la rase tous les quatre jours, l'implan-tation de ses cheveux est en trident. Sa voix est grêle, le cartilage thyroïde n'est pas palpé. Il présente une adipomastie et des mamelons peu pigmentés.

Dit avoir une libido et des érections une à deux fois par semaine et avoir depuis l'âge de trente ans des éjaculations. Mais il n'a jamais eu de rapports sexuels.

Par ailleurs, « il existe une hyposmie pour toutes les odeurs, mais on ne peut pas parler d'anosmie, les odeurs habituelles et suffisamment prononcées étant perçues » (Docteur Richard).

Le reste de l'examen est normal. On ne note pas d'autres antécédents médicaux ; par contre, on note de nombreuses fractures qui ont toutes conso-lidé rapidement : poignet à seize ans, jambe à dix-huit ans, rotule à vingt-six ans et tarse à trente-deux ans.

ENQUETE FAMILIALE

	Poids	Taille	
Père	50	1,50	pas d'anosmie
Mère	65	1,48	pas d'anosmie
<i>Fratrie :</i>			
— Camille	60	1,55	
— Robert	68	1,63	marié, 2 garçons
— Bernard	60	1,60	marié, sans enfants
— Marcel	70	1,60	dysplasie olfacto-génitale
— Jacky	60	1,58	dysplasie olfacto-génitale
— Jacqueline	65	1,55	mariée, 3 filles, 1 garçon
— Gérard	64	1,68	marié
— Jean-Marie	62	1,62	puberté précoce ? marié

Les examens para-cliniques : numération, urée, glycémie sont normales.

Réflexogramme : 280 ms ; iode total : 4,5 μg ; hormonal : 2,5 μg .

L'épreuve à l'eau est normale. Les F.S.H. sont négatives à 5 U.S. et la chromatine sexuelle est négative.

Dans l'épreuve de freination-minute au décadron, le cortisol plasmatique passe de 16 $\mu\text{g}\%$ à 5 $\mu\text{g}\%$.

Le test à l'A.C.T.H. fait passer les 17-CO de 13,9 mg à 17,6 mg, et les 17-OH de 4,2 mg à 20,6 mg.

L'épreuve de stimulation H.C.G. après freination au décadron ne montre aucune réponse gonadique.

Les radiographies du crâne sont normales.

Il sort avec un traitement d'androtardyl (250 tous les quinze jours), mor-dancé par de petites doses d'extrait thyroïdien avec résultat.

• Observation n° 2

Frère cadet de Marcel Dep... (obs. n° 1), Jacky Dep..., né le 5 octobre 1935, est âgé de trente-trois ans lorsqu'il est hospitalisé dans le Service du Professeur Bricaire pour faire le bilan d'un hypogonadisme. Il est né à terme, l'accouchement s'est déroulé normalement. Son développement psycho-moteur et staturo-pondéral a été normal jusqu'à l'âge de quatorze ans, âge auquel il atteint une taille de 1,50 m.

Jusqu'à l'âge de vingt ans, aucun signe pubertaire n'apparaît : pas de mue de la voix, pas d'apparition de pilosité, la verge et les testicules restent infantiles. C'est à cet âge qu'il consulte son médecin, lequel prescrit un traitement qui sera suivi pendant un an. Sa nature ne peut être précisée, mais pendant son application, sa taille atteint 1,55 m, son poids 63 kg et il apparaît une pilosité axillaire et pubienne. La verge se développe un peu, mais les testicules restent de type infantile. Après l'arrêt du traitement, il constate une majoration de sa taille qui atteint 1,58 m, l'apparition d'une certaine libido, de quelques érections, de masturbation nocturne produisant des éjaculations.

L'examen clinique objective un aspect eunuchoïde caractéristique (*fig. 6*), comme le montre le morphogramme. Sa voix a un timbre féminin. Il n'a pas de pilosité faciale, il rase un léger duvet une fois par semaine. La pilosité axillaire est évaluée à A1 et la pilosité pubienne à P2 ; il n'y a pas de poils sur les membres supérieurs et inférieurs, pas plus que sur le reste du corps dont la peau est fine et peu pigmentée. Il n'a pas de gynécomastie, mais un certain degré d'adipomastie.

L'étude des organes génitaux montre une verge de type infantile de 3 cm de longueur, des testicules en bonne position, de la taille d'un petit pois et insensibles, surmontés par des épидидymes normalement développés. Au toucher rectal, la prostate est très hypoplasique.

Il n'existe aucun signe d'insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.

Mais surtout l'examen neurologique objective une anosmie complète, bilatérale, datant de toujours. L'examen des fosses nasales est normal, il n'a

pas d'antécédents de sinusite. Surtout le bonain, le menthol, l'ammoniaque n'entraînent aucune réaction. Il existe donc, en plus, une atteinte trigémellaire associée, ou du moins une disparition des interrelations entre l'olfactif et le trijumeau, car dans les anosmies accidentelles il persiste toujours des réactions à l'ammoniaque, au bonain et au menthol, réactions qui sont dues au trijumeau.

L'enquête familiale se trouve relatée dans l'observation n° 1.

Examens para-cliniques :

Sa numération et son urée sont normales, mais la glycémie légèrement élevée (1,15 g) fait pratiquer une hyperglycémie provoquée qui révèle un état diabétique (temps 0 : 1 g ; 30 mn : 1,90 g ; 60 mn : 1,80 g ; 120 mn : 1,70 g ; 180 mn : 1, 10 g).

Son caryotype est normal : 44 XY (Lejeune), sa chromatine sexuelle est négative, ses dermatoglyphes sont normaux et ses F.S.F. sont inférieures à 3 U.S. Au cours du test au synacthène, le cortisol plasmatique croît de 28 $\mu\text{g} \%$ à 43 $\mu\text{g} \%$.

La testostérone plasmatique est à 0,032 $\mu\text{g} \%$.

Le test au S.U. (métopyrone) montre une réponse franchement positive (17-CO de 10,9 mg à 23,3 mg et 17-OH de 5 mg à 26,8 mg).

L'épreuve de Jayle, stimulation H.C.G. après freinage décadron, montre une très faible réponse gonadique (*Tableau V*).

Le test au citrate de clomiphène ne montre pas de réponse.

L'E.E.G. est normal, ainsi que les tomographies de la lame criblée et de l'ethmoïde et que les radiographies de la selle turcique.

Les cartilages de conjugaison sont soudés, le sésamoïde du pouce est présent.

Le fond d'œil et les champs visuels sont normaux.

• Observation n° 3

Bernard Loz..., né le 8 novembre 1952, est hospitalisé à l'âge de seize ans, dans le Service du Professeur Bricaire, le 20 janvier 1969, pour faire le bilan d'un hypogonadisme avec anosmie (syndrome de de Morsier).

L'histoire de ce patient est dominée par trois ordres de faits :

1° A l'âge de neuf ans, constatation de l'absence de développement testiculaire normal avec, semble-t-il, une cryptorchidie constatée à la naissance. Vers l'âge de douze ans, apparition de quelques poils sus-pubiens. Existence d'érections sans éjaculations. A quatorze ans, une orchidopexie est réalisée.

2° Une croissance régulière, peu importante et sans poussées pré-pubertaires.

3° L'existence d'une anosmie avec, semble-t-il, dans le passé la possibilité de distinguer des odeurs désagréables.

« Anosmie qui est complète à tous les tests pratiqués, le reste de l'examen O.R.L. est normal. » (Docteur J. Netter.)

Il n'y a pas d'autre anosmie ni de retard pubertaire dans la famille. Son père mesure 1,73 m, sa mère 1,43 m, sa sœur Nicole (19 ans) 1,58 m, son frère Pierre (23 ans) 1,70 m ; ils sont normaux.

Il a subi, en plus de l'orchidopexie à quatorze ans, une appendicectomie à quatre ans et deux fractures : bras gauche à six ans et bras droit à douze ans.

L'examen montre une taille de 1,58 m pour un poids de 48 kg (périmètre thoracique : 729 ; grand trochanter : 812, diamètre bitrochantérien : 300 ; diamètre bideltoidien : 380) ; il n'a pas d'anomalie de la répartition de graisses, pas de gynécomastie ni de dystrophie.

L'examen des organes génitaux montre une verge petite et des petites bourses normalement pigmentées contenant à gauche un tout petit testicule ferme et insensible avec un épидidyme et rien à droite.

La pilosité pubienne est faible et sans caractère masculin. Il n'a ni poils axillaires, ni barbe, ni autre pilosité.

Le reste de l'examen est normal, la vision et les champs visuels sont normaux. Son activité intellectuelle est moyenne (garçon boucher).

Examens para-cliniques :

Les radiographies du crâne montrent une petite selle turcique. Les cartilages de conjugaison ne sont pas soudés.

L'E.E.G. est normal.

Le réflexogramme est à 260 ms. L'iode total à 4,5 μ g et hormonal à 4 μ g. Le Hamolsky est cependant à 207 %. Les F.S.H. sont inférieures à 5 U.S. La chromatine sexuelle est négative. Le caryotype et les dermatoglyphes sont normaux. Le test au S.U. est positif : le 17-CO passent de 5,4 à 10,7 mg et les 17-OH de 2,2 à 7,7 mg.

Il sort avec un traitement par l'hormone mâle sous forme d'androtardyl (250 mg tous les quinze jours). Sept mois plus tard, ses caractères sexuels se sont nettement modifiés et, par ailleurs, il a pris 5 kg en six mois.

• Observation n° 4

Jean-Pierre Le Dil..., né le 25 novembre 1948, est hospitalisé dans le Service du Professeur Bricaire, du 26 novembre au 12 décembre 1968 et du 6 au 14 janvier 1969, pour explorer son hypogonadisme.

Il est né à terme et pesait 3 kg et mesurait 50 cm.

L'hypogonadisme est connu de longue date et a déjà été exploré dans le Service du Professeur Seringe où il est suivi depuis 1961. Il s'agissait alors

d'un enfant de 1,40 m avec répartition gynoïde des graisses, atrophie testiculaire nette et bilatérale, avec des testicules sensibles et un scrotum non pigmenté. Les explorations avaient montré à l'époque une chromatine sexuelle « normale », un examen ophtalmologique normal (strabisme opéré en 1963), une fonction thyroïdienne normale (fixation I 131) et la fonction surrénale l'était également (test à la métopyrone). Les F.S.H. étaient inférieures à 3 U.S. Il avait été conclu à un déficit isolé en gonadotrophines et il avait été traité pendant plus d'un an par des injections de gonadotrophines chorioniques, qui n'avaient pas amené d'amélioration.

Depuis 1962, de nouvelles explorations hormonales avaient été pratiquées, qui confirmaient les F.S.H. basses, constamment inférieures à 3 U.S. et un retard de maturation osseuse : en 1965, à l'âge de dix-sept ans, son âge osseux est de treize ans et demi.

Une thérapeutique prolongée par de fortes doses de heptylate de testostérone avait à peu près totalement échoué à le viriliser.

En avril 1966, à l'âge de dix-huit ans, apparition d'une pilosité pubienne triangulaire, sans autre pilosité. Les testicules restent très petits. La voix commence à muer. La verge augmente de volume. Il existe des érections.

Hospitalisé dans le Service, en décembre 1968, à la suite d'une consultation où l'on remarque des troubles de l'olfaction. Dans le Service, on constate : un développement psychologique et intellectuel normal, une taille de 1,65 m et un poids de 56 kg, une morphologie gynoïde avec diamètre bitrochantérien à 351 pour un diamètre bideltoidien à 384, périmètre thoracique de 87 et grand trochanter à 890 du sol, une adipomastie sans gynécomastie, l'absence de barbe, une pilosité axillaire très discrète, une pilosité pubienne triangulaire. Il dit avoir une libido et présenter des érections. Par ailleurs, il semble y avoir une importante répercussion psychique de son hypogonadisme. L'examen des organes génitaux montre des testicules de petite taille, cerise et noyau de cerise, pré-pubertaires mais sensibles. Il existe deux épидидymes. Sur le plan olfactif, il n'existe pas (ou très peu) de différenciation qualitative des odeurs ; par contre, il existe une différenciation quantitative à certaines odeurs.

Examens para-cliniques :

La numération, l'urée et la glycémie sont normales. Le réflexogramme à 300 ms. La chromatine sexuelle est négative, le caryotype est normal (44 XY) et, dans les dermatoglyphes, on note la grande fréquence de T pulpaire et la faiblesse de l'indice de transversalité de cumius. Il n'existe pas de signes dermatoglyphes évoquant une trisomie.

Le compte rendu génétique précise que, dans une observation de « de Morsier », la dysplasie olfacto-génitale s'accompagnait d'une translocation au niveau d'un 16 et d'un Y volumineux. Les F.S.H. sont inférieures à 5 U.S. Le test à l'eau est normal. L'épreuve de stimulation de freinage (H.C.G., décadron) montre une légère réponse (*Tableau V*). L'E.E.G. est normal. Le

fond d'œil est normal, ainsi que les champs visuels, les radiographies du crâne aussi. Les radiographies du squelette montrent la persistance des cartilages de conjugaison.

L'étude de la famille (fig. 1) est intéressante, car elle met en évidence l'existence d'un oncle maternel de la mère qui était impuissant et dont on dit qu'il avait été petit jusqu'à dix-neuf ans, que de dix-neuf à vingt-quatre ans, il avait eu une croissance importante et avait atteint ainsi 1,77 m. A vingt-cinq ans, avait fait un mariage qui n'aurait pas été consommé et fut rapidement suivi de divorce. Sa voix était aiguë, il n'avait pas de barbe, il avait peu de poils et pas de développement des organes génitaux. On ne sait malheureusement pas s'il était anosmique.

Le 12 mai 1969, il est noté un très léger développement sexuel sous pandrocynie.

« Mais il est bien certain que l'on se heurte ici à une hyporéceptivité à l'hormone mâle, comme il est fréquent lorsque l'origine d'un déficit est centrale. » (Docteur Leprat.)

Un traitement à l'androtardyl est pratiqué. L'absence de prescription de gonadotrophines trouvant sa raison dans la crainte de réaliser à la longue une dystrophie testiculaire.

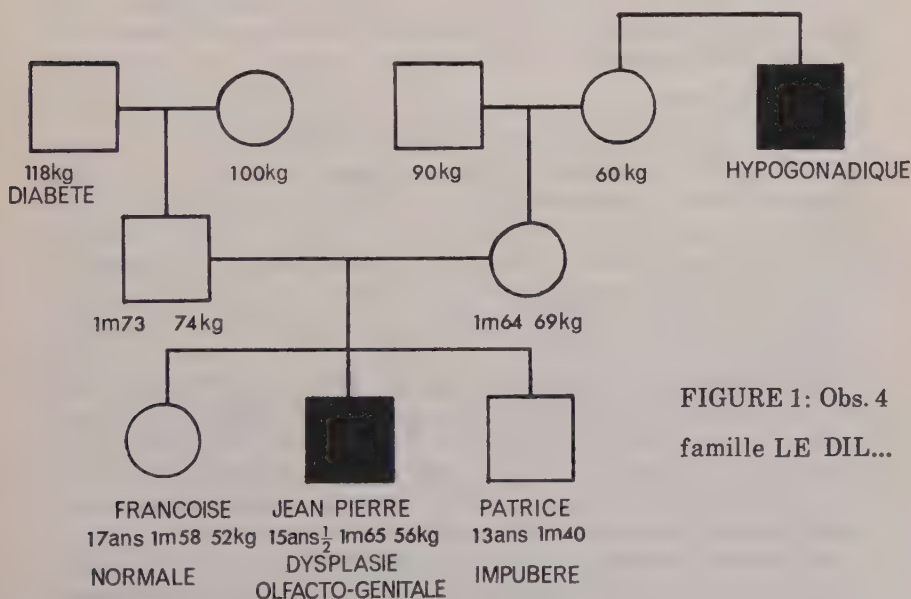


FIGURE 1: Obs. 4
famille LE DIL...

• Observation n° 5

Jacques Maa... est âgé de dix-sept ans et demi lorsqu'il entre dans le Service du Professeur Bricaire, le 19 juillet 1965, pour faire le bilan d'un impubérisme.

Il pesait à la naissance 2,250 kg et présentait une cryptorchidie. Il fait une toxicose à l'âge de trois mois, puis à dix-huit mois et deux ans et demi fait des broncho-pneumonies. A trois ans, fait une diphtérie avec réaction méningée. Pendant toute sa onzième année, il porte une coquille plâtrée pour traiter une scoliose. A cette époque, il reçoit un traitement de gonadotrophines pour traiter sa cryptorchidie qui est finalement opérée vers onze ans. Le traitement de gonadotrophines sera ensuite poursuivi jusqu'à l'hospitalisation dans le Service sans obtenir de puberté.

Un oncle maternel présenterait un tableau identique et ne se serait jamais fait soigner. Sa grand-père maternel mesurait 1,82 m et sa mère et ses tantes sont toutes grandes, mesurant environ 1,68 m.

L'examen nous met en présence d'un grand garçon maigre : 1,75 m pour 48,300 kg, très nerveux et à la musculature gracieuse. Sa peau est fine, claire et glabre, il n'a ni barbe ni poils axillaires, mais présente une légère pilosité pubienne. Ses organes génitaux ne sont pas développés, la verge est très petite, le testicule droit, de la taille d'un haricot, est en place ; par contre, le testicule gauche, de la grosseur d'un petit pois, n'est pas descendu et se trouve dans le canal inguinal qui est perméable. Le teste de l'examen ne révèle pas d'autre anomalie.

Examens para-cliniques :

Son urée, sa glycémie et sa numération sont normales.

Sa chromatine sexuelle est négative.

Ses F.S.H. sont comprises entre 5 U.S. et 25 U.S.

Le réflexogramme est à 280 millisecondes.

Ses 17-OH sont à 3 mg ; 17-CO à 8,9 ; D.H.A. à 0,4 mg ; œstrogènes totaux à 10 μ g et prégnandiol à 8,9 (?).

Il sort de l'hôpital avec un traitement d'hormone mâle et de gonadotrophines.

Un an plus tard (28 juillet 1966), il mesure 1,82 m et pèse 57 kg, sa voix mue mais ses testicules demeurent inchangés. On note cependant une augmentation du volume des épидидymes. Un examen O.R.L. montre alors une surdité unilatérale droite, due à une malformation congénitale de la chaîne des osselets qui sera opérée avec succès et une anosmie qui aurait existé depuis toujours et permet de parler de dysplasie olfacto-génitale.

Le traitement poursuivi est une association d'androgènes et de gonadotrophines. Le 12 mars 1969, il mesure 1,87 m et n'a pas grandi depuis l'année précédente, pèse 65,600 kg, son développement génital s'est accentué mais

n'est pas précisé. Le 5 janvier 1970, il n'a pas grandi, il pèse 68,200 kg, est bien sur le plan général, on note que sa barbe est plus fournie, il se rase tous les deux jours. Il a des érections plusieurs fois par jour, alors qu'avant l'hospitalisation il n'en avait qu'une à deux fois par quinzaine. Il se masturbe quinze fois par semaine avec production d'éjaculations. Il n'est pas noté de modification testiculaire qui restent petits. Prend comme traitement du stérandryl-retard (250 mg) toutes les trois semaines. Il exerce la profession de bijoutier.

• Observation n° 6

Monsieur Louis Mor..., né le 14 novembre 1940, est âgé de vingt-quatre ans quand il est hospitalisé dans le Service du Professeur Bricaire, le 8 juin 1964, pour explorer un syndrome adiposo-génital.

Son histoire est dominée par une obésité de toujours : à quinze ans, pesait 70 kg et 82 kg à vingt ans ; pendant son service militaire qu'il effectue en Algérie, il pèse 72 kg. En avril 1969, pèse 91 kg pour 1,70 m.

Il effectue ses études sans difficulté et passe son B.E.P.C. à quatorze ans, fait normalement son service militaire et mène actuellement une vie active, exerçant la profession d'agent technico-commercial qui l'entraîne dans de nombreux déplacements.

On ne retrouve pas, dans ses antécédents, de maladie importante, hormis quelques angines et une otite à onze ans. Ses parents, dont la taille n'est pas précisée, n'étaient pas obèses.

L'examen nous montre un homme obèse de vingt-quatre ans, mesurant 1,70 m pour un poids de 93 kg, de morphologie eunuchoïde — macroskelie 104, envergure 189, diamètre bitrochantérien 41 et bisacromial 41 — dont l'obésité est diffuse, atteignant la face, le tronc et les membres sans amyotrophie ni buffalo neck. On remarque une érythrose faciale, existant depuis toujours, une peau fine et glabre. Il n'y a ni infection cutanée ni vergetures. On note également peu de poils axillaires, une pilosité pubienne de type surrénalien et l'absence de barbe. Sa verge est petite (2 cm), enfouie dans la graisse. Son scrotum, qui est normal, contient deux testicules de la taille d'une olive, durs et peu sensibles et surmontés par de petits épидидymes en rapport avec leur taille. Le toucher rectal révèle une prostate de petite taille. Il présente des érections et des éjaculations. Sa voix grêle n'a pas mué.

Examens para-cliniques :

Son urée et son cholestérol sont normaux.

Sa glycémie un peu élevée fait pratiquer une hyperglycémie provoquée. Temps 0 : 0,95 ; 30 mn : 1,20 ; 60 mn : 1,25 ; 120 mn : 1,35.

Sa chromatine sexuelle est négative. Ses F.S.H. urinaires sont comprises entre 10 et 25 U.S. Son réflexogramme est à 340 millisecondes.

Les dosages hormonaux montrent : 17-CO à 15,4 mg ; 17-OH à 4,1 mg et D.H.A. à 1,9 mg évoquant un hypercorticisme de compensation.

L'examen ophtalmologique est normal, ainsi que les radiographies du crâne et de la selle turcique qui ne montrent pas d'anomalies.

Les radiographies du squelette montrent la persistance des cartilages de conjugaison.

A l'issue de ce bilan, il est conclu qu'il s'agit d'un hypogonadisme normogonadotrophinique et que le trouble primaire se trouve à l'échelon hypothalamique.

Le traitement consistant à proposer un régime hypocalorique accompagné d'extraits thyroïdiens et une thérapeutique androgénique supplétive (androtardyl) associée à des séries de gonadotrophines chorioniques.

Un an et demi plus tard, le 1^{er} décembre 1965, sous l'influence du traitement, il ne pèse plus que 82 kg, le volume testiculaire est devenu plus substantiel et une anosmie totale qui semble exister depuis toujours est découverte.

L'examen O.R.L. note que « l'anosmie est manifeste car M. M... ne reconnaît aucune des odeurs qui lui sont proposées. Il ne ressent seulement que la réaction sensitive au niveau de la muqueuse endo-nasale lorsqu'il y a une vapeur irritante contre le formol. Mais il n'y a aucune réaction sensorielle olfactive vraie » (Docteur Richard).

• Observation n° 7

Monsieur Marcel Log..., célibataire de cinquante-huit ans, entre dans le Service du Docteur Pierre Choubrac, le 1^{er} février 1969, pour intoxication alcoolique et bronchite chronique.

Il est originaire de Saint-Brieuc, a été à l'école jusqu'à l'âge de quinze ans, obtient le certificat d'études primaires, mais n'a pas de certificat d'aptitude professionnelle. Réformé, il ne fait pas la guerre. Il grandit jusqu'à l'âge de vingt-cinq ans, ne s'est jamais rasé, n'a jamais présenté d'érection ni d'intérêt pour les femmes et n'a jamais reçu de traitement hormonal. Sur le plan professionnel, on note une grande instabilité ; à l'époque de l'hospitalisation, il est hébergé dans un centre de la Croix-Rouge et exerce la profession d'aide-cuisinier. On retrouve une bronchite chaque hiver depuis l'âge de six ans, une amygdalectomie à quatorze ans. Son père est décédé à l'âge de quatre-vingt-sept ans, ses frères et sœurs sont normaux.

L'examen montre qu'il mesure 1,78 m pour un poids de 60,500 kg. Son faciès est imberbe et de type hypogonadique. L'auscultation pulmonaire montre quelques signes broncho-pulmonaires dus à l'épisode en cours. Une légère hépatomégalie est mise sur le compte d'une intoxication alcoolique chronique.

L'examen des organes génitaux montre une verge hypotrophique et infantile, avec phimosis serré, insérée dans une pilosité rare (10 cm²). Le scrotum n'est

pas individualisable et les testicules ne sont pas descendus ; on sent un testicule de la taille d'un petit haricot du côté gauche.

L'examen neurologique attentif révèle une anosmie, alors que tous les autres nerfs crâniens, tous les réflexes et la sensibilité par ailleurs sont normaux. Au lit du malade, celui-ci ne sent ni l'éther, ni l'alcool, ni le citron.

Un examen O.R.L. pratiqué par le Docteur Sabarly conclut :

« Monsieur Log..., que je viens d'examiner, ne présente pas à proprement parler une anosmie. En fait, il s'agit plutôt de troubles de l'intégration ou de la reconnaissance des odeurs. A noter qu'il n'a pas de troubles du goût. »

<i>Produit</i>	<i>Odeur</i>	<i>Perception du malade</i>
Cinéol	Odeur de goménol	Odeur d'alcool
Linalol	Odeur de fleur	Odeur « agréable non identifiée »
Méthylionone	Odeur de violette	Odeur « forte et agréable »
Vanilline	Odeur de vanille	Odeur non perçue
Anéthol	Odeur d'anis	Odeur non reconnue

Examens para-cliniques :

Son acuité visuelle est normale après correction.

Il n'a pas d'altération du champ visuel. On note une luette bifide, un périmètre crânien à 57 cm.

L'E.E.G. est normal. L'E.C.G. montre un bloc incomplet droit.

Les radiographies du crâne montrent une impression basilaire, un retrait en arrière de l'étage moyen de la base du crâne.

Les tomographies de l'ethmoïde sont normales.

Par contre, le caryotype fait sur prélèvement sanguin a montré :

Nombre de cellules vues

46, XY	14
45, X	2
46, XX	1
Cellules S.G.	75

évoquant la possibilité d'une mosaïque.

Un deuxième examen (peau) a montré un caryotype masculin normal.

Les dermatoglyphes sont normaux.

L'épreuve de stimulation (H.C.G.) après freinage (décadron) n'a pas montré de réponse gonadique.

La testostérone plasmatique est à des taux inférieurs à ceux de la femme normale, soit : $0,024 \mu\text{g}$ et $0,037 \mu\text{g}$ après H.C.G. (valeurs normales : homme $0,800 \pm 0,120 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; femme $0,045 \pm 0,020 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Urée, glycémie, cholestérol sanguins sont normaux.

• Observation n° 8

Monsieur Jean-Louis Mar..., né le 17 mars 1947, est vu à la consultation du Service du Professeur Bricaire pour hypogonadisme, le 19 octobre 1967, il a vingt ans.

Il présente un hypogonadisme important avec petites gonades et signale une anosmie.

L'examen O.R.L. montre qu'il n'a pas d'anomalies des fosses nasales et révèle d'importantes altérations de l'odorat. En effet, il est noté qu'il ne sent ni la vanille, ni le camphre, ni la menthe, alors que la pyridine serait un peu perçue et que l'éther l'est bien.

Les examens biologiques montrent que les dosages des F.S.H. sont inférieurs à 5 U.S., que la chromatine sexuelle est négative. Réflexogramme à 330 milli-secondes.

Il n'est pas noté d'altérations grossières des autres fonctions endocrines et est mis au traitement associant androgènes et gonadotrophines chorioniques.

Six mois plus tard, une nette virilisation est observée et le traitement est poursuivi. Au bout d'un an de traitement, il mesure 1,77 m et pèse 66 kg. L'année suivante, le traitement est poursuivi et il prend 6 cm (1,83 m) et 7 kg (73 kg). La virilisation est satisfaisante, la verge de taille presque normale, mais les testicules demeurent petits. Il suit normalement ses études, deuxième année de l'école dentaire.

• Observation n° 9

Jean-Pierre Bou..., est vu pour la première fois à la consultation du Professeur Bricaire, le 15 octobre 1964, il est alors âgé de seize ans, mesure 1,59 m et pèse 69 kg. Il présente une obésité, un hypogonadisme avec infantilisme des organes génitaux, ses testicules sont en place et il n'a pas de signe de puberté. Il présente, en outre, une anosmie sans anomalie des fosses nasales depuis longtemps.

De plus, il est noté une pâleur importante et une absence de pigmentation des mamelons posant le problème d'un éventuel déficit en M.S.H.

Ses examens biologiques montrent que ses F.S.H. urinaires sont comprises entre 5 et 25 U.S.

17-CO : $7,4 \text{ mg}/24 \text{ h}$; D.H.A. : $0,9 \text{ mg}/24 \text{ h}$; 17-OH : $1,5 \text{ mg}/24 \text{ h}$; œstrogènes totaux : $5 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; prégnañdiol : $0,1 \text{ mg}/24 \text{ h}$.

Sous l'influence d'un traitement associant des androgènes et de l'extrait thyroïdien, il prend dans la première année 5 kg (74 kg) et 6 cm (1,64 m), puis les six mois suivants prend encore 4 cm (1,68 m) et pèse alors 82 kg. Il est alors noté un bon développement génital, mais les testicules sont encore atrophiques.

Un régime amaigrissant lui fait perdre 25 kg en six mois, il mesure alors 1,69 m et pèse 61 kg.

En décembre 1968, soit au bout de quatre ans de traitement comprenant uniquement des androgènes et de l'extrait thyroïdien, sa voix a mué légèrement, il mesure 1,70 m, pèse 58 kg et suit correctement ses études (troisième année de faculté de lettres). Au cours de l'année 1969, où aux androgènes sont ajoutés des H.C.G. à raison de 10.000 unités par semaine, il prend 2 cm (1,72 m), et après avoir observé pendant les six premiers mois un petit développement testiculaire, on observe les six mois suivants un développement testiculaire considérable. Les testicules mesurent alors 3,5 cm, sont sensibles et de consistance normale. Il n'y a pas de changement pour ce qui est de l'anosmie.

• Observation n° 10

Mademoiselle Joëlle Eti..., née le 4 février 1951, est hospitalisée dans le Service du Professeur Bricaire, pour faire le bilan d'une aménorrhée primaire avec anosmie, le 12 juin 1967, elle est âgée de seize ans.

Née à terme, elle pesait 2,500 kg, son enfance est normale en dehors de la persistance d'une petite taille, d'une appendicectomie en 1960 et d'une primo-infection tuberculeuse en 1961, traitée par le rimifon et le repos en préventorium pendant six mois. Elle n'a pas eu de méningite ni d'encéphalite.

Son développement intellectuel est normal, est en classe de première (seize ans).

Elle ne présente aucun signe de puberté et est anosmique avec conservation du goût.

Sa mère est bien portante, elle mesure 1,55 m, pèse 46 kg et a normalement été réglée à l'âge de quatorze ans.

Son père mesure 1,67 m et pèse 58 kg. Elle a une sœur de douze ans qui est normale et impubère (1,46 m et 36 kg).

L'examen montre une « petite fille » mesurant 1,48 m et pesant 32,200 kg, au développement harmonieux, au bassin étroit et à la peau glabre, pâle et fine. Il n'y a aucun signe de puberté, pas de pilosité axillaire ni pubienne et pas de développement mammaire.

L'examen gynécologique (Docteur Pasquier) montre un développement relativement important du clitoris et nul des petites lèvres. Un méat urétral central et « une absence congénitale de vagin », qui sera démentie par la coéloscopie. Au toucher rectal, il n'est pas perçu de relief utérin. La coéloscopie permet

de voir des trompes filiformes, un petit utérus et deux ovaires blanchâtres, lisses, mais non porcelainés, et un vagin de 6 cm de profondeur.

L'examen O.R.L. (Docteur Pinel) conclut: « Il existe des perturbations olfactives mais l'anosmie est loin d'être complète: la pyridine est très bien perçue, l'éther et le camphre le sont légèrement, la menthe plus nettement. La vanille ne l'est pas. »

Le reste de l'examen est normal et ne met en évidence aucune malformation.

Les examens complémentaires montrent que la numération, l'urée sanguine, la glycémie, le cholestérol et les lipides totaux sont normaux.

La fonction thyroïdienne est normale, comme l'atteste un réflexogramme à 260 millisecondes, un iode total et un iode protéique plasmatiques normaux ($5 \mu\text{g} \%$ et $3,2 \mu\text{g} \%$), et un test de Hamolsky à 96 %.

L'élimination des F.S.H. urinaires totales est inférieure à 3 U.S. La chromatine sexuelle est positive et le caryotype normal (Lejeune).

Une épreuve d'hypoglycémie-insuline avec étude simultanée de la S.T.H. plasmatique est réalisée (fig. 2) et s'avère normale.

INSULINE HORMONE DE CROISSANCE		PLASMATIQUES	
EPREUVE UTILISEE : hypoglycemie		insuline 01U / kg	
TEMPS	0	30'	60'
STH (milli $\mu\text{g}/\text{ml}$)	<1	9	2
GLYCEMIES (g/l)	0,68	0,52	0,68

FIGURE 2: ELEVATION FRANCHE DE LA STH AVEC
RETOMBEE PRECOCE MAIS L'HYPOGLYCEMIE A ETE MINIME.

L'urographie est normale, elle montre l'absence de la douzième côte gauche et la sacralisation bilatérale de L5.

Les radiographies du crâne ne montrent pas d'anomalie. Il n'y a pas de brièveté du quatrième métacarpien et l'âge osseux se situe aux environs de treize ans.

A la sortie de l'hôpital, il n'est pas prescrit de thérapeutique hormonale pour préserver sa croissance et ne pas risquer une soudure hâtive des cartilages de conjugaison.

L'année suivante, à dix-sept ans, apparition spontanée de quelques poils pubiens et axillaires ; elle mesure alors 1,50 m et pèse 35 kg ; pendant les six mois suivants, elle prend 2,5 cm.

Le 25 juin 1969, en l'absence d'hormonothérapie ovarienne et sous extraits thyroïdiens, des dosages urinaires montrent que les F.S.H. sont inférieures à 5 U.S. Le prégnandiol est à 2,1 mg/24 h et les œstrogènes totaux à 10 µg/24 h.

Elle mesure alors 1,56 m et pèse 37 kg. Il est alors prescrit de la percuta-crine œstrogénique eu lutéinique (XV gouttes) sur chaque sein, ce qui fait obtenir un résultat important au niveau du mamelon qui devient très pigmenté et plus modeste au niveau de glande mammaire. On observe entre temps des petits épisodes de pertes vaginales rosées.

• Observation n° 11

Mademoiselle Jacqueline Mor..., née le 22 août 1947, sténo-dactylo, est hospitalisée le 3 novembre 1966, elle a dix-neuf ans, dans le Service du Professeur agrégé Mauvais-Jarvis, pour faire le bilan d'une aménorrhée primaire avec anosmie.

A l'âge de seize ans et demi, n'étant pas réglée, alors que sa sœur jumelle — bivitelline — l'avait été à quatorze ans avec développement normal des seins et de la pilosité, elle consulte son médecin qui l'adresse au Professeur Varangot, qui constate que la puberté ne s'est pas faite, ainsi que l'absence de seins et de pilosité.

En juin 1964, est faite une coelioscopie qui, selon Mademoiselle M..., a montré des ovaires et un utérus petits.

De novembre 1964 à novembre 1965, on provoque des cycles artificiels (cycladiène et lutogyl), ce qui entraîne l'apparition et le développement des seins et des poils, et provoque des règles qui durent trois ou quatre jours. A l'arrêt du traitement, il y a disparition des menstruations.

Elle continue à grandir : à dix-sept ans, mesure 1,65 m et, à dix-huit ans, 1,67 m.

En février 1966, elle est hospitalisée dans le Service du Professeur Garcin pour une exploration approfondie. Les résultats des explorations pratiquées sont répartis dans la présente observation.

L'examen montre une jeune fille de 1,67 m, pesant 56 kg, dont les mensurations sont : périmètre thoracique 0,725 m, distance grand trochanter sol 0,890 m, diamètre bideltoidien 0,395 m et diamètre bitrochantérien 0,323 m. On observe une répartition harmonieuse des graisses. La pilosité axillaire est évaluée à A2 et la pilosité pubienne à P2. La vulve est verticale, il existe un faible développement mammaire avec mamelons non pigmentés, développement d'ailleurs purement adipeux. L'implantation des cheveux est basse, il

n'y a pas de golfes frontaux. L'examen neurologique est normal si ce n'est l'anosmie. Découverte au zoo, à l'âge de huit ans, du côté de la cage aux fauves, tout le monde se bouchait le nez, sauf elle ; cette anosmie semble dater de toujours et a été explorée chez le Professeur Garcin. « Elle est complète : la malade ne perçoit aucun des parfums qui lui ont été présentés. Pourtant, à quelques reprises, elle aurait ce qu'elle appelle "senti" : une fois du ragoût, une autre fois de l'eau de Cologne. En revanche, la gustation est parfaite. Non seulement pour les goûts élémentaires — salé, sucré, amer et acide — mais pour des goûts plus élaborés que l'on perçoit normalement en s'aidant de l'odorat. Il est possible que la malade reconnaisse les aliments en associant leur saveur élémentaire à leur forme et leur consistance, telle que l'en informe l'innervation sensitive de la langue (V et IX). »

L'encéphalographie gazeuse est normale, il est cependant noté une dépression de la gouttière olfactive droite ; au niveau de la dépression, la corticale est parfaitement conservée et le jugum est condensé immédiatement en arrière de la dépression.

L'électroencéphalogramme et le gammaencéphalogramme sont normaux.

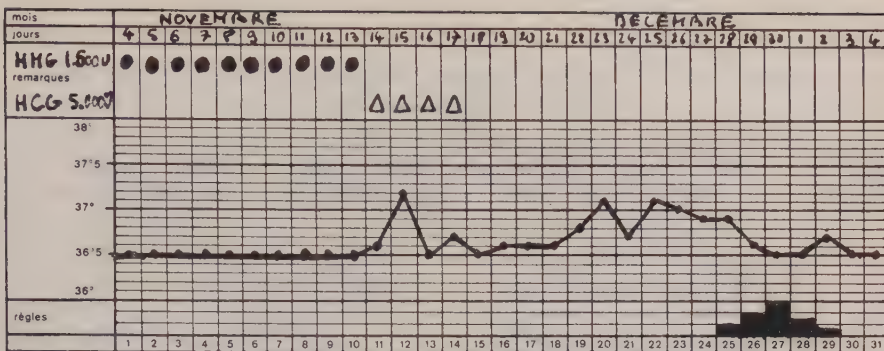
L'exploration surrénalienne, tant statique que dynamique, est normale : le test de Thorn et le test au S.U. sont positifs. L'exploration thyroïdienne est en faveur d'une légère hyperthyroïdie : iode total plasmatique 8,6 $\mu\text{g}\%$; iode hormonal 6 $\mu\text{g}\%$; et la fixation à l'iode 131 montre à 2 h 25 %, à 6 h 50 %, à 24 h 65 %, et à 48 h 75 %.

L'épreuve de stimulation H.C.G. après freinage décadron n'a pas donné de réponse significative (Tableau V).

Au cours de l'hospitalisation du 4 novembre 1967 au 19 novembre 1967, une première tentative d'induction d'ovulation à l'aide des H.M.G. et des H.C.G. (fig. 3) n'a pas permis d'obtenir une ovulation, mais a cependant entraîné une stimulation folliculaire notable, appréciable par l'élévation du taux des œstrogènes urinaires et d'une très nette augmentation du volume des ovaires contrôlée par une coelioscopie pratiquée par le Docteur Klein, le 14 novembre 1966. Coelioscopie qui a montré un utérus infantile (de façon modérée). Les deux ovaires sont augmentés de volume (une fois à deux fois le volume normal), ils sont grisâtres, à paroi lisse, mais au niveau de laquelle on voit quelques follicules plans, plus nombreux à droite qu'à gauche (l'ovaire droit est très bien vu, le gauche ne l'est qu'à moitié). Les deux trompes paraissent normales, le pavillon droit est normal, le gauche n'est pas vu.

Une deuxième tentative identique est réalisée du 17 au 30 décembre 1967 et cette fois le résultat est positif ; il y a formation d'un corps jaune (fig. 4).

Ensuite, essai par le ferrosan sans aucun résultat, tant sur la courbe thermique que sur les stéroïdes hormonaux. Il en a été de même avec le citrate de clomiphène (200 mg par jour pendant dix jours) qui n'a provoqué ni bouffées de chaleur ni réaction pelvienne.

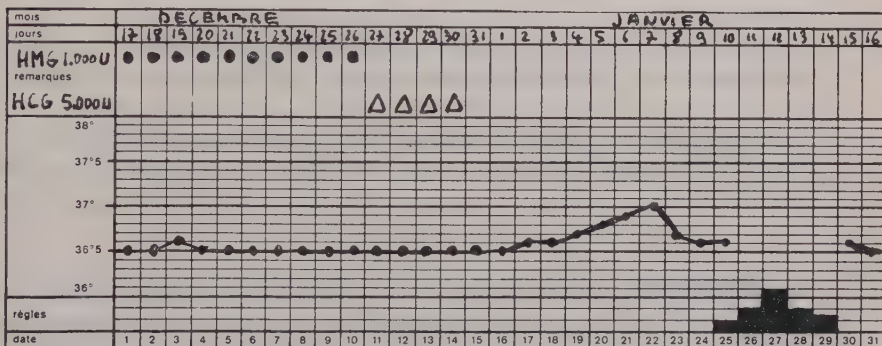


	1	2	3
P G	traces	2	1
P G T	0,8	3,3	0,8
O ₁ + O ₂	45	215	140
O ₃	65	55	50

PG : Pregnanediol
 PGT : Pregnanetriol
 O₁ : Oestrone
 O₂ : Oestradiol
 O₃ : Oestriol

1 : (13-11-66) après HMG 15.000 U.
 2 : (17-11-66) après HCG 20.000 U.
 3 : (27-11-66)

FIGURE 3 : Réponse très positive avec début de lutéinisation thécale mais il n'y a probablement pas eu de corps jaune.



Urines du 01 - 01 - 67

PG	2
PGT	5,5
O ₁ + O ₂	135
O ₃	115

FIGURE 4 : Résultat positif : formation d'un corps jaune au début de son évolution avec production très forte de pregnanetriol et d'oestrogènes.

Morphotype: segment inférieur 82, segment supérieur 74, d'où rapport SI/SS $\sim$ de 1,20. Diamètre bideltaïdien 40, bitrochantérien 37.

Organes génitaux: testicule à gauche presque inexistant, à droite de petite taille, verge toute petite enfouie dans la graisse sous-pubienne. La peau scrotale est très fine, non développée, tendue, donnant un aspect de bourrelets labio-scrotaux qui ont fusionné en leur milieu, formant un raphé. La prostate est difficile à sentir.

L'examen O.R.L. révèle une anosmie incomplète. Certes, il existe incontestablement une importante hyposmie, mais cependant le sujet arrive à percevoir certaines odeurs de façon nette et l'on ne retrouve pas d'anosmie totale et complète (Docteur G. Romain).

L'examen psychologique conclut qu'il s'agit d'un enfant d'un niveau intellectuel limité mais non franchement débile, comme en témoignent d'ailleurs un certain nombre d'acquisitions scolaires qu'il a pu effectuer malgré son handicap culturel (origine algérienne). Il aurait obtenu son C.E.P. Son E.E.G. est normal.

La selle turcique est normale. L'âge osseux est de douze ans.

Au fond d'œil, pas de rétinite pigmentaire.

Les 17-CO sont à 6,2 et les 17-OH à 5,4.

S.U.	17-CO	17-OH
Le premier jour ..	9,6 mg/24 h	6,5 mg/24 h
Le deuxième jour ..	13,8 mg/24 h	13,4 mg/24 h

Le cortisol est à 18 μ g.

Par ailleurs, les F.S.H. sont négatives à 5 U.S.

Sur le plan thyroïdien, le réflexogramme est à 260 ms, le cholestérol à 1,70, la fixation d'iode à 30 et 46 %, l'iode total à 6,5, l'iode hormonal à 6.

La chromatine sexuelle est négative.

L'exploration de ce patient n'est pas encore terminée, de nombreux examens sont actuellement en cours, mais on peut déjà parler de dysplasie olfacto-génitale.

Nous rapportons ici, avec son accord et avec les dernières observations qu'il nous a personnellement communiquées, l'observation du Professeur Muller.

L'évolution de ce remarquable cas comprend quatre phases :

OBSERVATIONS	1	2	3	4		
AGE	37	33	16	20		
SEXE	M	M	M	M		
TAILLE poids	160 70	158 63	158 48	165 56	175	
MORPHOLOGIE	eunuch.	eunuch.	infant.	eunuch.	eur	
SEINS	adipom.	adipom.	adipom.		gyn	
VERGE	infant.	3cm.	petite	infant.	inf	
GONADE {	DROITE	olive	pois	0	cerise	har
	GAUCHE	olive	pois	pois	pois	poi
AXILLAIRE	"sur-rén."	A1	A1	A1		C
PILOS. PUBIS	id.	P2	fémin.	P2		C
BARBE	+	0	0	0		C
VOIX	grêle	fémin.				mue
GUT (US)	<5	<3	<5	<5		5<<
CHR.SEXUELLE	-	-	-	-		-
CARYOTYPE		44XY	44XY	44XY		
IODE TOTAL		5	4,5			
IODE HORMON.		4	4			
REFLEXOGRAM.		290	260	300		280
HAMOLSKY			107%			
17 CO	13,9	10,9	5,4	9,1		8,9
17 OH	4,2	5	2,2	1,8		3
TESTOSTERONE		0,032				
CLOMID		-	-			
E E G	normal	normal	normal	normal		
RX CRANE			Pet. selle			
AGE OSSEUX	soudés	soudés	13 ans	non soudés		non sou
TEST THORN	+	+				
TEST AU SU		+	+			

6	7	8	9	10	11	12
24	57	20	16	16	19	16
M	M	M	M	F	F	M
0 93	178 60	177 62	159 59	148 32	167 58	156 6
eunuch.	eunuch.	eunuch.	infant.	infant.	subnor.	eunuch.
lipom.		adipom.		0	+	adipom.
cm.	infant.					très pet.
ive	0	atroph.		ovaires petits blancs	ovaires petits blancs	?
	haricot	id.				petit
+	?			0	A2	0
ur- én."	10cm2			0	P2	0
0	0	0	0			0
êle	grêle					mue=0
<<25		< 5	5<<25	< 3	< 5	< 5
-		-		+		-
	XO,XX, XY			44XX	44XX	
				5	8,6	6,5
				3,2	6	6
0		330	300	260		260
				96%		
4	6,6		7,4		6,4	6,2
1	2,8		1,5		2,7	5,4
	0,024					
					-	
nal					normal	normal
					gout. olf.	non soud. 12 ans
adés	soudés	non soudés	non soudés	non soudés	non soudés	
					+	
					+	+

TABLEAU II

I. — En novembre 1962, le Professeur Muller publie l'observation suivante :

Mademoiselle V..., née en décembre 1941, a près de dix-neuf ans lorsqu'elle vient consulter pour la première fois, en septembre 1960, accompagnée par sa mère, pour une aménorrhée primaire fonctionnelle muette, mais inquiétant sa famille. Elle signale qu'elle n'a jamais eu le moindre écoulement de sang par le vagin en dépit de traitements assez intenses et prolongés qu'elle aurait subis sous forme d'injections de gonadotrophines.

La dernière cure commencée le 7 mai 1960 avait consisté :

1° En injections quotidiennes d'une ampoule de 800 unités de gonadotrophines sériques pendant six jours ; ensuite, arrêt de douze jours et reprise de six injections à raison d'une par jour ; après un nouvel arrêt de douze jours, troisième et dernière cure de six injections. Soit un total de 14.400 unités réparties sur cinquante-quatre jours.

Après trente jours d'arrêt, elle reçoit :

2° Une injection quotidienne de somatomone à 500 unités-rat pendant six jours ; ensuite, arrêt de dix jours, suivi de la reprise de la cure de six jours deux fois de suite interrompue par un nouvel arrêt de dix jours. Soit un total de 18 ampoules à 500 unités-rat, soit 9.000 unités-rat en tout.

Ce traitement, d'après la malade, n'a eu aucun effet ; il n'y a pas eu le moindre écoulement sanglant et ses mensurations sont restées les mêmes, mais, fait important, elle n'a, à aucun moment, éprouvé le moindre malaise ni la moindre douleur abdominale.

Par ailleurs, elle se plaint d'être de très petite taille et d'avoir un développement pubertaire insuffisant.

Enfin, elle signale un fait auquel nous n'avions primitivement attaché aucune importance et qui, actuellement, nous paraît être d'un intérêt de premier ordre, à savoir une anosmie à peu près totale. En effet, depuis sa plus tendre enfance, elle n'est sensible à aucune odeur, sauf à celle d'acétone qu'elle sent quand elle utilise le produit à base d'acétone utilisé pour détruire le vernis à ongles. Or, elle ne présente aucune anomalie de ses voies olfactives externes et force est d'admettre qu'il s'agit d'une anosmie d'origine centrale.

À l'examen, on est en présence d'une jeune fille mesurant 1,55 m, assez harmonieusement développée dans l'ensemble, mais dont les caractères sexuels secondaires sont très peu marqués : les seins sont à peine ébauchés, la pilosité axillaire est faible, ainsi que la pubienne ; par contre, il n'y a pas d'hirsutisme et le morphogramme, selon Decourt et Doumic, est subnormal.

Il n'y a aucune dystrophie ou malformation cliniquement apparente.

Du point de vue psychologique, l'impression générale est celle d'un équilibre satisfaisant et de capacités intellectuelles tout à fait correctes.

L'examen gynécologique donne exactement les caractères principaux du syndrome de Klotz [20], à savoir : à l'inspection, les petites lèvres sont totalement absentes ; la vulve est réduite ; les grandes lèvres sont peu saillantes ; par contre, le clitoris est tout à fait normal.

Le toucher vaginal, impossible en raison d'un hymen intact et résistant, est remplacé par un toucher rectal qui permet de constater l'existence d'un utérus hypoplasique en bonne position : les régions annexielles sont libres et souples, mais on ne perçoit pas d'ovaires.

On propose une hospitalisation en vue d'un bilan complet et on explore la cavité abdominale par une coelioscopie qui permet de confirmer les données cliniques en montrant : un utérus hypoplasique et, de part et d'autre, deux petits ovaires lisses et blancs sans aucune cicatrice visible ; les trompes sont grêles, mais d'aspect sensiblement normal.

On profite de l'anesthésie générale pour faire une biopsie d'endomètre, mais malgré un grattage très appuyé à la curette tranchante, on ne ramène pas le moindre matériel utilisable pour un examen histologique. Il y a donc atrophie endométriale complète.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

- pour la fonction gonadotrope hypophysaire, un taux normal de F.S.H. à 10 unités-souris ;
- pour la fonction ovarienne, les chiffres obtenus sont un peu paradoxalement élevés avec 50 gammas de phénolstéroïdes et 1,75 mg de prégnañdiol. Il n'a pas été fait, à ce moment-là, d'épreuve dynamique ;
- pour la fonction surrénalienne, les 17-cétostéroïdes à 6,02 mg se trouvent à la limite inférieure de la normale, ainsi que les 17-hydroxystéroïdes qui sont à 3,95 mg.

Le sexe chromatinien a été recherché dans le frottis jugal : le corpuscule chromatinien n'a été trouvé que dans 4 % des cellules ; il s'agit donc indiscutablement d'une chromatine sexuelle négative, donc théoriquement de signification mâle.

Après ce premier bilan, il est décidé de tenter d'abord quelques cycles artificiels, dans le but de permettre un meilleur développement des caractères sexuels secondaires et d'obtenir un salutaire effet psychologique par l'apparition des règles qu'aucun traitement précédent n'avait été capable de provoquer.

Ce premier résultat a été rapidement obtenu ; on prescrit 2 comprimés d'éthinyl-œstradiol à 500 gammas pendant vingt jours et, le quinzième jour, 1 ampoule de progestérone-retard à 250 mg I.M. Le résultat a été immédiat et, le vingt-neuvième jour après le début du traitement, les toutes premières règles de Mlle V... ont apparues, le 16 décembre 1961, deux jours avant son vingtième anniversaire.

Pendant quelques mois, ce traitement est continué à la grande satisfaction de la malade qui voit ses formes féminines se préciser et grandir de 2 cm pendant les six premiers mois de l'année 1961.

Mais dès l'arrêt du traitement, l'aménorrhée recommence ; on refait alors quelques cycles artificiels ; ensuite, on fait établir la courbe thermique qui se révèle, comme prévu, strictement monophasique au-dessous de 37°.

En mai 1962, on arrive à décider la jeune malade à une nouvelle hospitalisation en vue de compléter son bilan et de procéder à une laparotomie exploratrice en vue de biopsier les ovaires.

Un examen neurologique complet est réalisé par le Professeur Thiébaud, Directeur de la Clinique Neurologique de Strasbourg ; celui-ci conclut à l'absence d'un processus expansif ou d'une malformation évidente de la région hypothalamo-hypophysaire.

L'électroencéphalogramme montre des tracés de repos normaux et une sensibilité à l'hyperpnée un peu augmentée.

L'examen ophtalmologique ainsi que l'examen radiologique du crâne n'apportent aucun élément nouveau.

Il est procédé à des épreuves dynamiques des fonctions ovariennes :

- les phénolstéroïdes, qui étaient de 30 gammas au départ, deviennent indosables après freinage par la dexaméthazone et reviennent au taux initial après stimulation par les gonadotrophines ;
- le prégnandiол, initialement à 1,2 mg, tombe à 475 gammas après freinage et remonte à 840 gammas après stimulation ;
- les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes chutent respectivement de 6 4 mg à 524 et 650 gammas, pour remonter à 1,69 et 1,42 mg après stimulation.

Il résulte de ces épreuves qu'une partie du prégnandiол est d'origine surrénalienne et que, pratiquement, l'ovaire ne réagit pas aux gonadotrophines ; notons également que, contrairement aux cas de Klotz, les 17-cétostéroïdes sont initialement abaissés, fortement réduits encore par le freinage et se relèvent ensuite très lentement.

Enfin, il est procédé à une laparotomie : on ne peut que confirmer les données de la coelioscopie, mais en les précisant ; c'est ainsi qu'on se rend compte à quel point les ovaires sont minuscules ; ils ont moins de 2 cm de long sur environ 0,5 cm de large.

Il ne peut être question de faire une résection cunéiforme dans des gonades aussi réduites, aussi est-ce plutôt une simple biopsie linéaire qui est pratiquée de chaque côté et dont l'étude histologique donne le résultat suivant : sous une albuginée un peu épaisse, on trouve une réserve ovulaire peu abondante, des follicules kystiques et quelques follicules atrophiques ; pas de cicatrice de corps jaune ; il n'y a pas de signe de lutéinisation ; il s'agit donc d'organes différenciés, mais hypoplasiques.

En refermant la paroi, on prélève un assez important morceau de la gaine des droits en vue de faire pratiquer une culture de chromosomes pour déterminer le caryotype ; celui-ci a été étudié par le Professeur Lejeune qui le considère comme strictement normal : XX.

L'opération est parfaitement supportée et on attend quelques mois un éventuel effet de la résection partielle des ovaires, mais, comme prévu, quatre mois après la laparotomie, l'aménorrhée était toujours complète.

On a donc repris les cycles artificiels qui, aussitôt, ont été efficaces et nous nous demandons s'il n'y aurait pas lieu d'envisager une thérapeutique massive par les gonadotrophines pour essayer d'avoir raison de cette « ova-rose » de réceptivité semblant être particulièrement tenace.

II. — Peu de temps après, ayant pris connaissance des travaux de de Morsier, il s'aperçoit qu'il avait découvert dans cette jeune fille le premier cas de D.O.G. vivante. Ce qui fait l'objet d'une importante thèse [53] et de nombreuses publications [38 à 46].

Entre temps, cette jeune fille s'était mariée et avait des rapports sexuels satisfaisants.

Des cycles artificiels continués pendant de nombreuses années ont fini par réduire l'infantilisme et les caractères sexuels secondaires se sont légèrement développés.

III. — Ayant obtenu des H.H.G., le Professeur Muller y soumet sa malade et en publie les résultats en 1967 [46] :

« Nous avons commencé par donner 75 unités pendant deux jours, puis 150 les troisième et quatrième jours, 225 les cinquième et sixième jours, puis aucun signe d'œstrogénie ne se manifestant, nous sommes passés à partir du septième jour à 300 unités par jour (soit 2.100 U.H.M.G.-O) et c'est le treizième jour du traitement qu'est apparue la cristallisation totale de la glaire et une œstrogénie colpocytologique pré-ovulatoire ; après trois jours au cours desquels les mêmes 300 unités furent encore administrées, nous avons le seizième jour réduit la dose d'H.M.H. à 150 unités, en même temps que nous donnions les premières 5.000 U.I. de H.C.G. ; le dix-septième jour, la dose d'H.M.G. fut réduite à une ampoule de 75 unités de 8.216 C.B. et à 5.000 nouvelles U.I. de H.C.G. ; le lendemain, dix-huitième jour, se produisit le décalage thermique et 5.000 unités de H.C.G. furent encore injectées ce jour-là et les deux jours suivants.

La dose totale de H.M.G. administrée a donc été de 3.850 unités F.S.H. 1964, soit 25.750 unités 1959.

Des règles tout à fait normales se sont produites le trente-quatrième jour du traitement, soit seize jours après le décalage thermique.

Un second cycle nécessita une quantité nettement moindre de H.M.G., vu qu'une dose totale de 1.950 unités avec la même dose de H.C.G. qu'au premier cycle permit d'obtenir une ovulation indiscutable le treizième jour et le premier jour des règles le vingtième jour après le début du traitement.

Le troisième cycle marqua un nouveau progrès ; le résultat fut obtenu avec seulement 1.725 unités d'H.M.G., le décalage thermique indiquant que l'ovulation s'était produite, survint le quatorzième jour, les règles apparurent au cours du vingt-septième jour.

Nous sommes convaincus que cette femme aurait pu fort bien devenir enceinte si, malheureusement, son mari n'était pas atteint d'une oligospermie suffisamment sévère pour que les espoirs d'une éventuelle fécondation deviennent très hypothétiques.

Néanmoins, après quelques mois d'arrêt, nous avons refait un quatrième essai qui fut à nouveau couronné de succès, mais nécessita l'emploi de doses à nouveau nettement plus élevées de H.M.G., soit 2.325, chiffre intermédiaire entre celui du premier et celui du second cycle, pour obtenir toujours après deux injections de 5.000 unités de H.C.G. une ovulation au quatorzième jour et des règles le vingt-huitième jour du traitement. »

Par la suite, en raison de l'insuffisance spermatique du mari, toute stimulation ovarienne a été abandonnée pendant deux ans et remplacée par des cycles artificiels pour maintenir une certaine trophicité utérine.

IV. — Communication personnelle.

« Lorsque le spermogramme du mari s'est trouvé (à la suite d'un traitement réalisé à Bruxelles par le Professeur Schoysman) nettement amélioré, on a recommencé l'administration séquentielle d'H.M.G., suivies d'H.C.G., et on a constaté qu'il a fallu à nouveau recourir aux doses importantes initiales pour obtenir la première ovulation, la seconde a été obtenue avec environ la moitié de la quantité qui avait été nécessaire lors de la première et ce fut... la bonne ; car la grossesse s'est développée à partir de cette seconde ovulation.

Elle est actuellement enceinte de quatre mois et sa grossesse se développe harmonieusement ; elle est, par prudence, sous traitement œstro-progestatif de sécurité et un cerclage a été réalisé, par sécurité également, au début du quatrième mois. »

Quelques renseignements obtenus sur sa famille montrent que son père (décédé) mesurait 1,75 m ; son frère, plus âgé, mesure 1,75 m comme le père ; sa mère mesure 1,57 m comme elle. Elle

a trois demi-sœurs plus jeunes (d'un père différent) : la première, dix-neuf ans, 1,57 m ; la seconde, quinze ans, 1,62 ; elles sont toutes les deux bien réglées. La troisième, âgée de douze ans, aurait un retard statural, mais nous n'avons pas pu obtenir le chiffre exact de sa taille ; de plus, elle n'est pas encore réglée, mais a déjà fait sa puberté morphologique.

CHAPITRE III

I. — CORRELATIONS NASO-GENITALES

De Zuckerkandl à de Morsier, anatomistes et anatomo-physiologistes n'ont cessé de localiser les centres des relations nasogénitales.

Depuis le bulbe olfactif, centre primaire des voies olfactives, des neurones gagnent soit des aires sensorielles paléo-corticales, soit directement ou indirectement des centres associatifs et des centres de projection vers des noyaux végétatifs. Ces centres, de valeur fonctionnelle capitale, sont au nombre de trois : la formation ammonique, le septum, le noyau amygdalien.

Ainsi les perceptions olfactives conscientes, comme les autres, s'accompagnent de réflexes sur les centres végétatifs sous-jacents. Notons enfin que, par le mécanisme de la neurocrinie, on doit envisager des relations entre les voies olfactives, l'épiphyse et l'hypophyse.

Ces relations sont constatées cliniquement et expérimentalement et sont même utilisées en thérapeutique.

Le Magnen [23] a étudié le rôle de l'odorat dans la vie sexuelle du rat mâle et s'est également intéressé aux variations de l'acuité olfactive humaine en fonction du sexe. Il a montré que l'exaltolide, lactone en C15 à odeur musquée, n'était bien perçue et à des taux très faibles que par la femme en période d'activité génitale, et ce à des degrés différents selon la période du cycle menstruel. La

castration fait disparaître cette sensibilité à l'exaltolide, un traitement œstrogénique la rend.

De nombreux travaux montrent que les bulbes olfactifs ne sont nullement nécessaires à un comportement sexuel normal ni à l'ovulation : Sawyer [55] confirme que l'ovulation post-coïtale peut se faire indépendamment des bulbes olfactifs.

A l'opposé, Sawyer [55] note que si l'injection d'histamine dans le troisième ventricule de la lapine provoque l'ovulation, cette réponse disparaît après ablation des bulbes olfactifs. Signoret et Mauléon [58], à l'issue de leurs travaux sur l'ablation des bulbes olfactifs des truies nullipares, en concluent qu'à la suite de cette mutilation, il se produit un blocage de la décharge des hormones gonadotropes, entraînant l'involution ovarienne avec absence de maturation folliculaire.

Enfin, les travaux de Soulairac [59, 61] font entrevoir l'importance de l'hypothalamus postérieur dans le maintien de la trophicité des gonades.

Landry [22], à qui il semble que certaines perceptions olfactives brutales soient susceptibles d'éveiller les centres responsables de l'activité sexuelle, utilise ces propriétés en thérapeutique par la technique du stress nasal.

II. — L'ANOSMIE

Litré définit l'anosmie comme la diminution ou la perte de l'odorat. Dans la pratique, il est plus fréquent d'appeler anosmie la perte de ce dernier et hyposmie sa diminution.

Dans toutes les publications de D.O.G., on retrouve la notion d'anosmie qui fait, comme nous l'avons vu, dans certaines conditions, partie de la définition du syndrome. Sa découverte permet donc de préciser la nature de l'hypogonadisme, mais il est rare que la relation entre les deux soit faite d'emblée.

La perception des odeurs emprunte schématiquement deux voies distinctes. La première qui transmet les sensations olfactives proprement dites provenant de la partie olfactive de la muqueuse située sur le dos du cornet supérieur et sur la partie de la cloison située en regard (3 cm² au total), passe par les bulbes olfactifs. La seconde emprunte la voie trigéminal et transmet également la perception de certaines odeurs fortes, mais celle-ci est due plus à une irritation de l'ensemble de la muqueuse nasale qu'à une perception sensorielle vraie.

C'est ainsi que l'on dispose, pour tester l'odorat, de substances perçues soit par l'une de ces voies, soit par les deux.

Après avoir, dans tous les cas, constaté qu'il n'y avait aucune cause locale, obstruction organique, malformation ou lésion par exemple, pouvant expliquer des troubles de l'odorat, ces substances ont été soumises à nos patients et nous avons pu, en reprenant les comptes rendus des examens O.R.L., établir le *Tableau III*.

Il montre que la perception olfactive proprement dite est totalement absente dans 10 cas sur 12 : ce qui peut s'expliquer par une agénésie bilatérale des lobes olfactifs. Dans les deux autres cas, il n'est pas certain qu'il y ait de perception ; de toute façon, elle est faible, ce qui est compatible avec une agénésie partielle ou unilatérale des lobes olfactifs.

Quant à la perception trigéminal, elle est conservée dans 6 observations, imprécisée dans 3 et surtout absente 3 fois. Cette absence de perception des odeurs fortes par l'intermédiaire du tri-

TABLEAU III

Obs.	Sensibilité due à l'olfactif	Sensibilité due au trijumeau	Appellation donnée par l'examinateur au trouble de l'odorat observé
1	0	+	hyposmie
2	0	0	anosmie totale
3	0	0	anosmie complète
4	0	+	hyposmie
5	0	0	anosmie
6	0	+	anosmie manifeste
7	0	+	hyposmie
8	0	+	anosmie incomplète
9	?	?	anosmie quasi complète
10	0	+	anosmie incomplète
11	0	?	anosmie complète
12	?	?	anosmie incomplète

jumeau, alors qu'il n'est pas noté d'autre trouble de la sensibilité dans le reste de son territoire, pose le problème d'un trouble central au niveau de l'intégration des odeurs.

Nous n'avons pas pu établir, dans le domaine de l'anosmie, de comparaison avec les autres publications de D.O.G., car il n'y est pas donné suffisamment de précisions : on y parle en effet d'anosmie, d'anosmie totale ou d'hyposmie sans préciser la nature des investigations pratiquées ni la signification donnée à ces termes. Signification qui, nous pouvons le constater sur notre tableau, varie d'un examen à l'autre.

Aucun de nos malades et aucun de ceux dont nous avons eu connaissance n'a profité des méthodes olfactométriques modernes, particulièrement de l'olfactométrie par l'observation du réflexe psycho-galvanique et de l'olfactoencéphalographie [14 bis]. Ces méthodes qui permettent de réaliser une olfactométrie objective, qui ne nécessitent pas la collaboration du malade et qui ne sont pas pénibles, ne sont pas encore de pratique courante. Le fait qu'elles permettent de dissocier la perception et son interprétation permettra vraisemblablement de déterminer avec plus de précision la ou les lésions responsables des troubles qui, nous l'avons vu, peuvent revêtir plusieurs formes dans la D.O.G.

En revanche, la gustation semble correcte dans la plupart des cas. Jamais les malades ne se sont plaint de troubles du goût. Dans plusieurs observations, il est noté que les goûts élémentaires (salé, sucré, amer et acide) sont conservés. Il est de plus possible que les malades reconnaissent les aliments en associant leur saveur élémentaire à leur forme et leur consistance, telle que l'en informe l'innervation sensitive de la langue et de la bouche (V et IX), car on sait que les goûts élaborés sont en fait « sentis » par le I qui est défaillant, nous l'avons vu, chez nos patients.

CHAPITRE IV

I. — CROISSANCE

Jusqu'à présent, les auteurs ne s'y étaient pas intéressés.

En toute logique, on devrait avoir affaire à des eunuques typiques : macroskelie et grande taille en l'absence de toute thérapeutique hormonale et compte tenu de la taille des ascendants.

Dans la revue de la littérature effectuée par Gauthier [16] sur 11 sujets adultes complètement examinés (8 hommes et 3 femmes), 8 sont des eunuchoides de grande taille (*Tableau I*).

Certaines de nos données (obs. n^{os} 1, 2, 3, 4, 10 et 12) pourraient faire accroire à une petite taille, mais en fait : certains sont trop jeunes et encore en cours de croissance, d'autres ont été traités par l'hormone mâle, ce qui a vraisemblablement modifié leur croissance à partir du moment où le traitement a été commencé en favorisant à la fois la croissance et la soudure des cartilages de conjugaison.

Mais pour ceux vus à un âge tardif et n'ayant pas subi de traitement (obs. n^{os} 1, 2, 6 et 7), on a soit une petite taille (obs. n^{os} 1 et 2) mais nettement supérieure à celle des ascendants, soit une grande taille (obs. n^{os} 6 et 7).

De toute façon, on retrouve toujours une macroskelie avec grand diamètre bitrochantérien et petit diamètre bideltôidien (*fig. 6*), signes de la morphologie eunuchoides [12 bis]. On retrouve également le plus souvent la notion de croissance lente mais très prolongée.

TABLEAU IV

TAILLES						
OBS.	PATIENT (1)	PARENTS		COLLATERAUX		
		père	mère	frères	sœurs	
1	160	150	148	155 163 158 168 162	155	
2	158	150	148	155 163 160 168 162	155	
3	158°	173	143	170	158	
4	165°	173	164	140°	158	
5	187	182(2)	168			
6	170					
7	178					
8	183					
9	172					
10	156°	167	155		146°	
11	168,5	173	167		162 168	
12	156°					
MULLER	157	175	157		157 162°(3)	
BELAISCH	156	155	149			

° Croissance en cours. (1) Dernière taille connue.

(2) Taille du grand-père maternel, le père étant inconnu.

(3) Demi-sœurs maternelles.

Certaines observations de cas féminins semblaient cependant en faveur de l'eunuchoidisme de petite taille. Nous en avons repris l'étude attentivement, car deux d'entre elles ont fait l'objet de publications ayant fait penser que les sujets féminins atteints de D.O.G. étaient de petite taille par analogie à ceux décrits par Klotz dans « le syndrome des petits ovaires non fonctionnels » [20].

La première est l'observation de Muller où sa malade mesurait 1,55 m au moment du premier examen, puis au cours des années suivantes, elle a grandi de 2 cm. Elle fait donc actuellement 1,57 m, soit la taille de sa mère et d'une de ses demi-sœurs, et 5 cm de moins que sa deuxième demi-sœur (même mère).

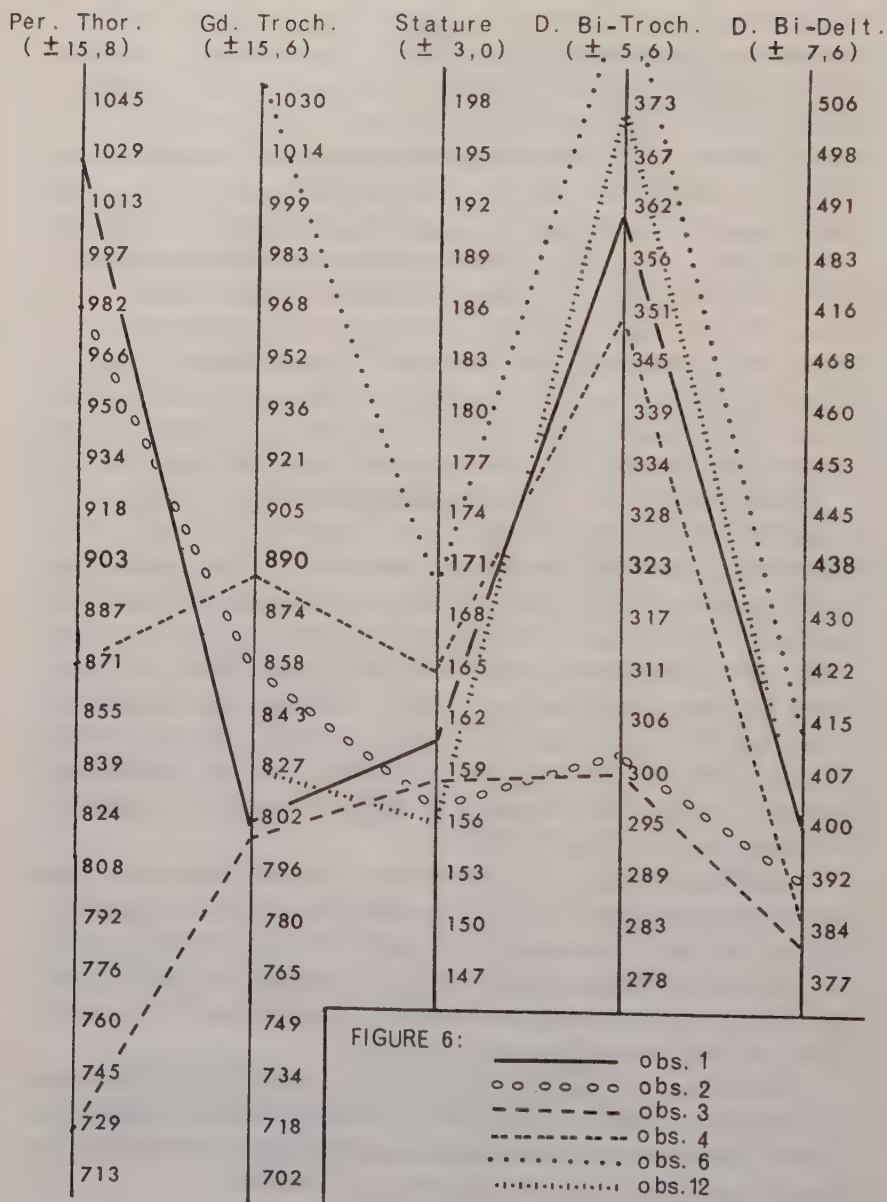
La deuxième est la malade décrite par Belaisch. Cette dernière nous a récemment fait parvenir ses mensurations, ainsi que celles de ses parents. Il en ressort que, bien que de petite taille en valeur absolue (1,56 m), elle n'en est pas moins nettement plus grande que sa mère (1,49 m), mais aussi que son père (1,55 m).

Enfin, dans le cas de Mademoiselle Joëlle Eti... (obs. n° 10), sa petite taille avait fait penser à un syndrome de Turner. Or, on s'aperçoit au fil des ans que la croissance s'effectue à peu près normalement en l'absence de traitement et compte tenu des données familiales. Elle mesure actuellement, à dix-huit ans, 1,55 m, taille de sa mère, alors qu'elle est loin d'avoir épuisé toutes ses possibilités de croissance, son âge osseux se situant aux environs de treize ans. En ce cas où la S.T.H. a été dosée, elle est normale tant au point de vue statique qu'au point de vue dynamique, comme le montrent les dosages de S.T.H. au cours de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée (*fig. 2*).

Ainsi l'étude de la croissance incite à confirmer l'existence d'une grande taille dans la D.O.G. En effet, dans la grande majorité des cas où il a été possible de connaître avec exactitude la taille des ascendants (*Tableau IV*), il est remarquable que leurs enfants anosmiques et hypogonadiques soient le plus souvent plus grands qu'eux et parfois que leurs collatéraux.

Nous avons pu également confirmer la notion de morphologie eunuchoid et préciser l'existence d'une croissance prolongée et uniforme avec retard de maturation osseuse lorsqu'il n'y a pas eu d'interférence liée à une hormonothérapie sexuelle.

MORPHOTYPE DECOURT-DCUMIC



Hormonothérapie capable d'induire de remarquables poussées de croissance, comme en témoignent tout particulièrement les observations n^{os} 3, 5, 8 et 9, où s'est trouvée réalisée une véritable puberté morphologique démentant par là même l'existence d'un trouble de la réceptivité du cartilage de conjugaison aux sollicitations hormonales.

Toutefois, si l'hormonothérapie sexuelle favorise la croissance, elle favorise également la soudure des cartilages de conjugaison ; il nous semble donc intéressant de tenir compte de la taille du malade avant d'instituer cette hormonothérapie, pour la pratiquer tôt s'il est déjà grand et pour la retarder s'il ne l'est pas encore, afin d'essayer de gagner ainsi quelques centimètres sur la taille définitive.

II. — CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

1° Les caractères sexuels secondaires n'apparaissent que tardivement et très partiellement de façon spontanée, ce qui est le plus souvent le motif de la consultation.

En fait, ce qui apparaît spontanément en l'absence de traitement n'est qu'une pseudo-puberté d'origine surrénalienne. Comme en témoignent le caractère de la pilosité, le fait qu'il n'y a jamais apparition spontanée de mue de la voix ni de barbe chez le garçon, presque jamais de glande mammaire authentique mais plutôt un semblant de développement (adipomastie) et le fait que la vulve reste verticale avec des petites lèvres presque inexistantes.

2° Les caractères sexuels secondaires apparaissent bien sous hormonothérapie substitutive.

a) Celle-ci réalise rapidement l'apparition de pilosité, de mue de la voix et de barbe chez le garçon qui voit également sa libido augmenter, ainsi que la taille de ses organes génitaux externes. Les glandes annexes, en particulier la prostate, deviennent même capables de produire des sécrétions donnant alors de la consistance aux éjaculations. Une exception cependant dans notre série, l'observation n° 4, où à vingt et un ans la virilisation est encore incomplète malgré l'emploi de fortes doses d'androgènes depuis l'âge de dix-sept ans.

b) Chez la jeune fille, non seulement la thérapeutique séquentielle œstrogènes-progestérone entraîne l'apparition de seins et de pilosité, mais encore elle entraîne des menstruations qui entretiennent une excellente trophicité utérine donnant à cet organe la possibilité de supporter une gestation.

CHAPITRE V

I. — TROUBLES PSYCHIQUES

G. de Morsier [31], puis Gauthier [15] dans leurs premières observations de D.O.G., décrivent des malades asilaires grands débiles et présentant des troubles psychotiques.

A l'opposé, plus récemment, Muller [39], Belaisch [2], Sparkes [62], Mroueh [37] et Lipset [67] décrivent des malades à peu près normaux sur le plan intellectuel, nerveux et psychologique. Il en est de même pour les nôtres où, sur 12 patients, 2 (obs. n^{os} 8 et 9) font des études supérieures, une troisième est bachelière (obs. n^o 10) et 7 ont une profession qu'ils exercent normalement — employé à la S.N.C.F. (obs. n^o 1), bijoutier (obs. n^o 5), garçon boucher (obs. n^o 3), représentant (obs. n^o 6) et sténo-dactylo (obs. n^o 11) —, 2 sont cependant moins favorisés, l'un (obs. n^o 7) étant noté comme instable sur le plan professionnel, mais il a cependant suivi ses études primaires normalement et obtenu son certificat d'études, et l'autre (obs. n^o 12) qui, bien que « limité sur le plan intellectuel », l'a également obtenu malgré un handicap culturel dû à son origine algérienne.

D'autre part, aucun n'a présenté de signes de comitialité décrite par G. de Morsier [30] et Alikhan [1], et lorsque des électroencéphalogrammes ont été pratiqués, ils se sont toujours révélés normaux (obs. n^{os} 1, 2, 3, 4, 7, 11 et 12).

Nous pouvons donc considérer que dans la D.O.G. les troubles psychiques ne font pas obligatoirement partie du syndrome, pas

plus que les troubles neurologiques autres que l'anosmie, comme l'épilepsie qui, quand ils existent, ne font que confirmer ce que nous savons déjà : l'existence d'une lésion encéphalique.

Le fait que ces signes y soient fréquemment associés permettant de différencier deux formes de D.O.G. : l'une avec d'importantes lésions nerveuses centrales, et l'autre où les lésions sont plus circonscrites et n'entraînent que l'agénésie plus ou moins complète des lobes olfactifs.

Quant à la répercussion psychique de l'hypogonadisme, elle n'est signalée qu'une fois (obs. n° 9) et semble avoir, dans ce cas, trouvé sa solution dans les résultats obtenus grâce à la thérapeutique hormonale ; elle est peut-être en grande partie responsable de « l'instabilité professionnelle » citée dans l'observation n° 7.

II. — MALFORMATIONS ASSOCIEES

Alikhan s'est intéressé à la fréquente association de l'anosmie et de l'épilepsie [1]. En fait, l'épilepsie n'étant qu'un symptôme, il ne faut pas s'étonner de la retrouver dans les syndromes comportant des lésions nerveuses centrales. Dans notre série, nous n'en avons pas retrouvé, pas plus que nous n'avons trouvé, nous l'avons vu précédemment, de troubles psychotiques ni de débilité mentale, quoique la question se soit posée au sujet de notre dernière observation.

Il n'a malheureusement été pratiqué des radiographies des mains que dans 4 de nos observations où elles n'ont pas révélé d'anomalies, et ainsi nous avons peut-être ignoré une des anomalies fréquemment citées à l'occasion de la D.O.G. : à savoir la brièveté du quatrième métacarpien retrouvée quatre fois sur sept dans une récente publication [67].

Par contre, tous nos patients ont subi un examen ophtalmologique et aucun trouble n'a été décelé : pas de rétinite pigmentaire, ni de daltonisme, ni d'anomalies de champs visuels, autant d'anomalies citées à l'occasion de publication de D.O.G.

Citons encore, parmi les associations malformatives publiées, de nombreux cas de surdité d'origine nerveuse, une cardiopathie congénitale, une *spina bifida*, une hypoplasie de la première côte, une brièveté du cinquième métacarpien et du premier métatarsien.

Nous avons retrouvé une agénésie d'une côte flottante (obs. n° 10), une lnette bifide (obs. n° 7) et une surdité unilatérale par malformation des osselets (obs. n° 5).

Mais, en définitive, il semble difficile, étant donné le polymorphisme et l'inconstance de ces malformations, de les relier directement au syndrome. Néanmoins, elles sont intéressantes à rechercher, car elles sont susceptibles d'apporter des éléments pour la solution du problème génétique.

III. — HEREDITE

1° L'anosmie héréditaire est connue depuis les travaux d'Alikhan [1] qui observe parmi les 30 membres d'une famille, 11 anosmiques, 4 hyposmiques et 2 épileptiques ; l'anosmie a frappé les deux sexes, mais elle a été transmise uniquement par les femmes. Aucun homme de la famille ne s'est marié.

Usołcew (in Nyssen [49]), dans une famille de 15 membres, en trouve 5 qui ont une anosmie totale. L'anomalie est uniquement transmise par les femmes et atteint les deux sexes.

Nyssen [49] étudie une famille de 28 membres, dont 5 sont anosmiques ; les deux sexes transmettent l'anomalie, elle s'associe à une mortalité infantile élevée.

Canciullo [68] publie l'histoire d'une famille où l'anosmie héréditaire est liée au sexe féminin, les hommes et leurs descendants étant normaux.

Déjà la remarque faite par Alikhan selon laquelle aucun des hommes de la famille d'anosmiques qu'il décrit ne s'est marié, est frappante.

Kallmann et coll. [19] observent les premiers l'association héréditaire d'anosmie et d'hypogonadisme. Ils découvrent dans 3 familles, 11 sujets masculins hypogonadiques, eunuchoides, dont 8 sont anosmiques. L'anomalie est transmise par les femmes qui sont indemnes. Kallmann invoque l'anomalie d'un chromosome X.

Nowakowski et Lenz [48] trouvent dans plusieurs familles 7 sujets masculins associant l'eunuchoidisme à l'anosmie. Ils portent le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope, ne trouvant pas de gonadotrophines dans les urines. Le caryotype de 2 des malades est normal. Certains membres masculins de ces familles sont anosmiques mais fertiles, les femmes anosmiques n'ont jamais d'atteinte gonadique, elles sont fertiles.

Pour Nowarowski [48], l'anosmie est due à une agénésie des lobes olfactifs, il pense que l'eunuchoidisme est très souvent associé à cette anomalie et invoque une tare génétique, transmise par un gène dominant à pénétrance variable siégeant sur le chromosome X.

Il semble que, dans le syndrome de Kallmann, la transmission se fasse toujours par les femmes, alors que ce sont les hommes qui sont anosmiques et souvent hypogonadiques.

2° Pour la D.O.G., quelques arguments peuvent être invoqués en faveur de son origine génétique :

a) Dans l'observation de Muller, on note une chromatine sexuelle anormale.

b) Dans l'observation Henri G..., de Morsier et Gauthier, on trouve une translocation sur le chromosome 16 et un chromosome Y volumineux.

c) On connaît des cas d'agénésie des lobes olfactifs associés à des anomalies chromosomiques ; dans la trisomie 13, cette lésion est fréquente.

3° Dans notre série :

a) Marcel et Jacky Dep... (obs. n° 1 et 2) sont deux frères chez lesquels les chromatines sexuelles sont négatives, et pour Jacky (obs. n° 2), le caryotype et les dermatoglyphes ne présentent pas d'anomalies.

b) Il est en outre relaté l'existence d'un oncle et d'un grand-oncle maternels hypogonadiques dans les observations n° 4 et 5.

c) Mademoiselle Mor... (obs. n° 11) a une sœur jumelle, bivitelline, indemne. Mais ses parents sont cousins et la stupéfiante fréquence de grossesses gémellaires dans cette famille mérite considération (*fig. 5*).

d) Il n'a pas été retrouvé d'anomalies du caryotype, tant au niveau des gonosomes que des chromosomes dans les 6 observations où cet examen a été pratiqué (obs. n° 2, 3, 4, 7, 10 et 11) et les dermatoglyphes étaient normaux.

e) Toutefois, pour Monsieur Log... (obs. n° 7), chez qui un premier caryotype réalisé sur un échantillon de sang avait révélé une mosaïque (46 XY, 45 X et 46 XX), un second réalisé sur un échantillon de peau s'est révélé normal (46 XY); il ne semble pas avoir reçu de transfusion sanguine.

f) Toutes les chromatines sexuelles examinées sont normales, soit 8 négatives (obs. n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 et 12) et 2 positives (obs. n^{os} 10 et 11).

4^o Sparkes et coll. [62] ont publié 3 observations de D.O.G. chez deux frères et leur demi-sœur ayant leur mère commune (fig. 7).

Après avoir estimé hautement improbable que cette femme ait épousé deux hommes capables l'un et l'autre de transmettre une affection aussi rare que la D.O.G., ils se sont demandés si elle n'avait pas transmis l'affection et si elle-même n'était pas porteuse d'une forme atténuée, d'autant plus qu'ils remarquèrent qu'elle avait présenté elle-même des troubles. En effet, réglée très tard, elle avait toujours eu des cycles irréguliers et sa ménopause avait été précoce.

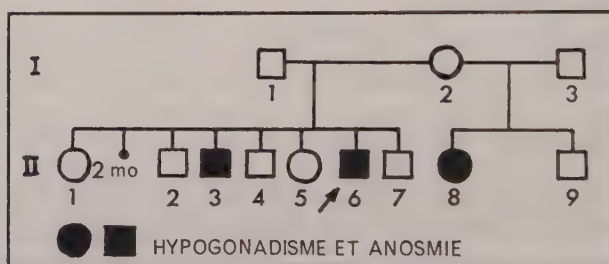


Fig. 7 : arbre généalogique de la famille citée par SPARKES & Coll. (62).

Ces auteurs proposent, après une revue des cas publiés dans la littérature, la possibilité d'une transmission héréditaire liée à l'X de la D.O.G. et supposent que le gène responsable de ce syndrome est soit responsable de la formation d'une protéine agissant sur l'olfaction et sur les fonctions hypothalamiques, soit responsable d'une anomalie structurale de l'hypothalamus affectant ces deux fonctions.

Ce mode de transmission n'est démenti par aucune de nos observations. Peut-être même le fait qu'il y ait une plus grande

fréquence de cas masculins, comme on peut l'observer dans la littérature et dans notre série, est en sa faveur. La D.O.G. serait alors transmise sur un mode analogue à celui de l'hémophilie ; en ce cas, les femmes atteintes pourraient être homozygotes et devraient toujours transmettre l'affection. Maintenant qu'il est possible pour elles d'avoir une descendance, la vérification de cette hypothèse va être possible.

CHAPITRE VI

STATUS ENDOCRINIEN

I. — Thyroïde et surrénale : Etude statique et dynamique

A. — *Thyroïde* *et axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien*

L'absence de signe de dysfonctionnement thyroïdien chez 11 de nos patients a été confirmée chaque fois que des explorations ont été pratiquées :

- 9 réflexogrammes normaux compris entre 260 et 340 milli-secondes ;
- 4 dosages d'Iode total plasmatique (5, 4,5, 5 et 6,5 μg) ;
- 4 dosages d'Iode protéique (4, 4, 3,2 et 6 μg) ;
- 2 tests de fixation de la T3 radioactive sur les récepteurs plasmatiques (107 % et 96 %) ;
- et un test de fixation de l'Iode 131 normal.

Il faut cependant noter une légère hyperthyroïdie chez Mlle Mor... (obs. n° 11) dont le bilan révèle un Iode total plasmatique à 8,6 μg , un Iode hormonal à 6 μg et surtout une fixation de l'Iode 131 à 25 % à la deuxième heure, à 50 % à la sixième heure, à 65 % à la vingt-quatrième heure et à 75 % à la quarante-huitième heure.

B. — *Surrénale*
et axe *hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

Il en a été de même sur le plan surrénalien où les épreuves dynamiques ont toujours montré l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

- 3 stimulations (A.C.T.H. ou Synacthène) montrent une très nette augmentation du taux du cortisol plasmatique et des 17-CO et 17-OH urinaires ;
- 4 épreuves au S.U. (Métopyrone) sont également positives.

TABLEAU V
Epreuve de stimulation par HCG après freinage par décadron

OBS.	BASAL					FREINAGE					STIMULATION				
	17CO	DHA	17OH	PG	O	17CO	DHA	17OH	PG	O	17CO	DHA	17OH	PG	O
1	13,9		4,2			6		2,1			4,7		1,5		24
2	10,9	4,9	5		2	2	1			4	5,2	1,4	2,1	0,1	4
3	5,4		2,2		6										
4	9,1	1,4	1,8		5	3,9	0,7	1,1		3	7,8	0,9	1,9		9
5	8,9	0,4	3	8,9	10										
6	15,4	1,9	4,1												
7	6,6	2	2,8								4,6	1,9	1,6		
9	7,4	0,9	1,5	2,1	5										
11	6,4		2,7	1,8	8								0,8	+	5
12	6,2		5,4												

Le freinage au décadron (cf. *Tableau V*), première phase de l'épreuve de Jayle, a toujours été significatif (5 fois).

A cette occasion, on remarque que les 17-CO qui sont souvent élevés pour des hypogonadismes, sont surtout d'origine surrénalienne.

C. — Ces notions sont tout à fait en accord avec les données habituelles, tant biologiques que cliniques et qu'anatomiques recueillies jusqu'à présent [2, 14, 15, 18, 24, 32, 40, 53, 62, 67 et 69], et illustrent bien un des principaux caractères de la D.O.G., à savoir que l'atteinte centrale est sélective et ne concerne que la commande gonadique.

II. — Etude de la commande centrale de la fonction gonadique

A. — F.S.H. et L.H.

1° L'étude de la commande centrale de la fonction gonadique, d'après nos données qui ne concernent que des dosages urinaires biologiques, gonadotrophines urinaires totales (G.U.T.) appelées à tort F.S.H., a montré :

- dans 8 cas sur 11, les G.U.T. sont basses, soit deux fois inférieures à 3 U.S. et six fois inférieures à 5 U.S. ;
- dans 3 cas sur 11, elles sont « normales », soit deux fois comprises entre 5 et 25 U.S., et une fois entre 10 et 25 U.S.

Elles ne sont jamais hautes. On retrouve là un fait fondamental : la non-libération des gonado-stimulines avant même qu'il y ait un hypogonadisme, ce qui montre bien qu'il y a un trouble central de la production ou de la libération des gonado-stimulines.

2° Sur le plan radioimmunologique, les dosages plasmatiques et urinaires [67] montrent des valeurs toujours basses (*Tableaux VI et VII, fig. 8*), ce que nous avons pressenti avec nos données plus modestes. Ce qui est également en contradiction avec certaines données antérieures [2 et 40] où on parlait d'hypogonadisme normogonadotrophinique.

3° L'existence d'un taux de F.S.H. et de L.H. bas dont la qualité semble normale, fait penser qu'il s'agit là de la sécrétion basale d'une hypophyse normale dont la fonction gonadotrope n'est pas stimulée.

4° Les rares études anatomiques de l'hypophyse dans les cas de D.O.G. sont rapportés par Gauthier [16] qui a ainsi noté que si cette dernière était souvent petite, il n'avait jamais été retrouvé de particularité dans sa formule histologique, si ce n'est une légère augmentation du pourcentage de cellules basophiles dans le cas décrit par Köhne.

TABLEAU VI [67]

No.	Patient	Age	Bone Age	Height	Span	Bony anomalies	Total urinary gonadotropins	Urinary LH
			yr					IU/liter
1	J. S.	15	12.5	154	151	—	<10 (1)	—
2	D. F.	18	14.5	150	155	Short 4th metacarpals Spina bifida Hypoplasia 1st rib	<10 (3) >10 < 50 (1)	1.2 ± 0.1
3	H. C.	20	16	164	178	Short 4th metacarpals	<10 (3)	0.95 ± 0.08
4	P. H.	21	16	141	147	Short 4th and 5th metacarpals	<10 (4) >10 < 50 (2)	—
5	N. W.	22	16	184	186	Short 4th metacarpals	<10 (1)	1.2 ± 0.2
6	R. S.	23	20	170	175	Fibrous dysplasia of sphenoid	<10 (3) >10 < 50 (1)	0.18 ± 0.01
7	H. R.	27	15	172	173	Osteoporosis	<10 (16) >10 < 50 (6)	—
Normal men							50–200	4.7 ± 0.6

LH, leuteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; C, control; P, Piromen test; ITT, insulin tolerance test; arginine tolerance test; PBI, protein-bound iodine test.

* Number of days at this level.

† These patients had a normal response to metyrapone.

‡ Normal response given in Methods.

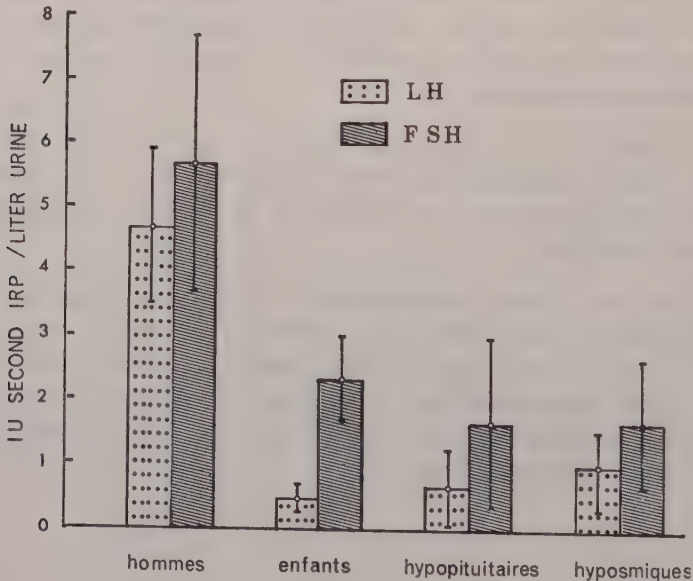


FIGURE 8 : Taux urinaires de LH et FSH
dosage radioimmunologique (67).

Plasma LH		Plasma FSH		Plasma test- osterone		Plasma growth hormone				Plasma cortisol		
C	Clomi- phene	C	Clomi- phene	C	HCG	C	P	ITT	ATT	C	P	PBI
mIU/ml		mIU/ml		µg/100 ml		mµg/ml				µg/100 ml		µg/ 100 ml
14	—	—	—	0.05	0.08	—	—	—	—	6‡	—	6.6
8	8	4	5	0.03	0.05	4	11	22	—	4	23	5.7
11	10	5	4	0.06	0.09	6	18	—	—	9	28	5.5
11	15	<6	<6	0.20	0.49	2	21	—	—	5	21	6.3
<6	<6	<6	<6	0.05	0.08	4	18	—	—	4‡	20	6.0
12	9	7	<6	0.02	0.13	1	21	10	20	10	21	7.3
6	6	4	4	0.04	0.08	1	10	10	12	5‡	13	7.4
	§		§	0.70	§	0-6		§	§	5-15	§	4-8

B. — *Axe hypothalamo-hypophysaire*

1° Deux tests au citrate de clomiphène ont été pratiqués sur des hommes (obs. n°s 2 et 3) sans résultat.

2° Il en a été de même dans l'étude de Lipsett [67] (fig. 9).

3° Le Ferrosan, essayé à deux reprises chez Mlle Mor... (obs. n° 11), n'a donné aucun résultat, tant sur la courbe thermique que sur l'élimination des stéroïdes hormonaux.

Il en a été de même avec le citrate de clomifène qui a été employé à fortes doses deux fois (200 mg par jour pendant dix jours), puis une troisième à doses massives (400 mg par jour pendant dix jours), ce qui n'a provoqué ni bouffées de chaleur ni réaction pelvienne.

4° Mauvais-Jarvis qui a réalisé ces tests, en conclut qu'est ainsi démontrée l'absence totale d'activité de l'hypothalamus chez ce type de malade.

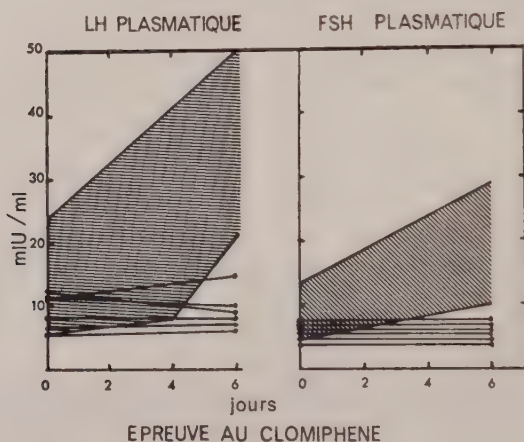


FIGURE 9 : Les taux plasmatiques de LH et FSH chez des sujets hyposmiques avant et pendant l'administration de clomiphène sont en trait plein. Les zones de réponse chez l'homme normal figurent en grisé (67).

C. — Cette atteinte centrale est l'originalité du syndrome et a fait l'objet de nombreuses expérimentations que nous avons relatées dans le chapitre sur les corrélations naso-génitales [55, 58, 59, 61].

III. — GONADES

A. — *Le testicule*

1° Dans notre série, 3 observations sur 10 mentionnent une cryptorchidie (obs. n^{os} 3, 5 et 7) uni ou bilatérale. Ce caractère, présent dans l'observation princeps, l'est également dans presque toutes les publications de D.O.G. et témoigne peut-être d'un déficit très précoce en gonadostimulines.

En l'absence de traitement, lorsqu'ils sont palpés, les testicules sont petits, durs et peu sensibles.

2° Sur le plan fonctionnel, ils n'ont pratiquement pas d'activité comme semble le démontrer l'absence d'apparition spontanée des caractères sexuels secondaires dans toutes nos observations. Et comme le démontre l'absence de réponse significative (ou sa faiblesse) à la stimulation par les gonadotrophines H.C.G. à effet I.C.S.H. dans l'épreuve de Jayle (obs. n^{os} 1, 2, 4, 7 et *Tableau V*) et la faiblesse du taux de la testostérone plasmatique basale (obs. n^{os} 2 et 7) avant et après stimulation H.C.G. (obs. n^o 7).

3° Nos constatations sont confirmées par une étude récente [67] dans laquelle ont été simultanément soumis à une stimulation identique (H.C.G.) trois types de patients, des garçons prépubères, des patients hypopituitaires et de jeunes hommes atteints de D.O.G. La réponse de ces derniers à la stimulation ayant été moindre que celle des deux autres groupes (*fig. 10*), les auteurs de cette expérimentation ont même été tentés d'en conclure qu'il y avait un trouble de la réceptivité de la gonade aux stimulines hypophysaires dans la D.O.G. Trouble qui avait déjà été proposé dans d'autres publications [24 et 45]. Cependant la brièveté de cette exploration qui n'a duré que quatre jours la rend difficile à interpréter de façon définitive. (Nous reprendrons cette étude sur la réceptivité de la gonade aux gonadotrophines après avoir fait l'étude de l'ovaire où nous avons pu recueillir plus d'éléments.)

4° Cependant ces testicules ont vraisemblablement été actifs durant la vie fœtale, comme le suggère la présence d'une verge

et d'un scrotum, infantiles certes mais bien formés, chez tous nos malades. En effet, durant cette période, ils ont été capables d'induire leur développement par l'intermédiaire de la sécrétion d'un androgène.

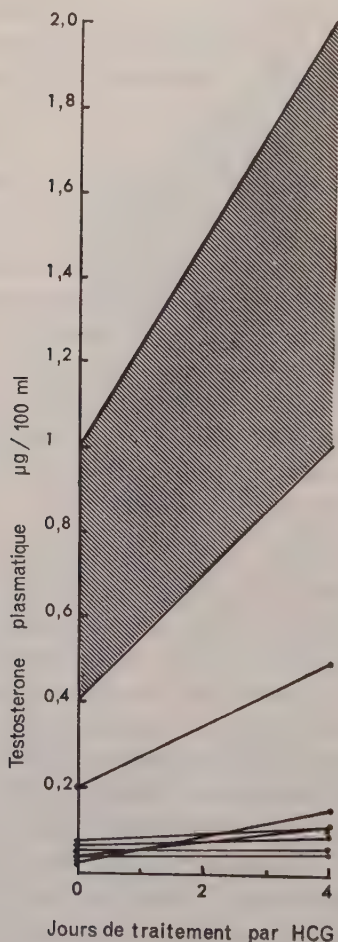


FIGURE 10: Taux de la
testostérone plasmatique
chez les sujets hyposmi-
ques avant et après
administration de HCG .
Les valeurs normales se trou-
vent dans la zone hachurée.
(67)

Durant la première année de la vie, les cellules de Leydig qui sont présentes à la naissance disparaissent et ne sont habituellement plus reconnaissables histologiquement jusqu'à la puberté.

Il semble donc que l'absence de cellules de Leydig et de cellules de la lignée germinale constatée à l'examen histologique des testicules de D.O.G. non traitée [16, 67], ne doive pas être considérée comme un élément défavorable définitif quant à l'éventuel réveil de ces gonades. Ceci ayant d'ailleurs trouvé confirmation dans deux de nos observations (obs. n^{os} 6 et 9) où malheureusement il n'a pas été pratiqué de contrôle histologique, et dans quelques autres, dont celles citées précédemment [67], cas où après une longue, patiente et massive administration de H.C.G., on a pu vérifier non seulement l'apparition de glande interstitielle, mais aussi de lignée germinale.

La nécessité d'effectuer de longues stimulations avant d'obtenir un résultat trouvant son explication dans le besoin de réaliser une maturation de la glande équivalente à celle qui s'effectue à la puberté.

B. — L'ovaire

1° Nous l'avons vu, les cas de D.O.G. féminins sont plus rares. En parcourant la littérature, nous en avons recensé 6 observations, celle de Mirsalis (in Gauthier), l'observation III de Gauthier [16], celle de Muller [39], l'observation II de Belaisch, l'observation de Mroueh [37] et l'observation III de Sparkes [62]. Dans les cinq derniers cas où ont été réalisées des études anatomiques des ovaires, ceux-ci sont décrits comme petits ou minuscules, lisses et contenant des follicules primordiaux en nombre réduit.

Il n'a pas été pratiqué de biopsie au cours des cœlioscopies qui ont été pratiquées dans nos 2 observations (obs. n^{os} 10 et 11), cependant ce qui a été vu au cours de ces examens est parfaitement superposable aux constatations précédentes.

A l'opposé de ce que l'on observe chez l'homme, il y a donc présence, au départ, dans la gonade, du matériel cellulaire nécessaire à la production hormonale et à la reproduction. Ce qui explique la possibilité d'obtenir des résultats plus rapides.

2° Mais encore faut-il pouvoir les stimuler de façon physiologique, c'est-à-dire pratiquer la lutéinisation après la stimulation.

L'absence de réponse de ces ovaires aux H.C.G. observée initialement par Muller, puis par Belaisch, trouvait ainsi son explication dans le fait que l'activité de cette hormone étant essentiellement L.H., ils « lutéinisaient » des follicules qui ne pouvaient pas l'être, n'ayant pas subi auparavant l'effet de l'hormone de stimulation folliculaire F.S.H. Dès que cette dernière a été isolée, en particulier sous forme de gonadotrophines extraites des urines de femmes ménopausées (H.M.G.), la réalisation de cycles artificiels a été rendue possible et nous avons relaté (obs. n° 11 et obs. de Muller) 2 cas de D.O.G. qui, avec celui de Mroueh [37], sont les seuls à en avoir à notre connaissance bénéficié.

3° Rappelons rapidement le protocole d'induction artificielle de l'ovulation [26].

Le principe du traitement consiste à établir un cycle gonadotrophique artificiel proche du cycle physiologique, « véritable thérapeutique gonodotrophique séquentielle » utilisant successivement les gonadotrophines humaines à effet F.S.H. prédominant (H.P.G. ou H.M.G.), puis les gonadotrophines chorioniques (H.C.G.) à activité essentiellement L.H.

a) Pour les H.M.G., le choix de la dose est très délicat, car la réponse ovarienne semble obéir à la loi du tout ou rien (dose totale pour une cure, en moyenne 10.000 unités, soit 15.000 unités internationales). La durée du traitement est de huit à dix jours, soit à doses constantes (obs. n° 11), soit à doses croissantes, augmentées de façon progressive en fonction de critères cliniques, tels que la cristallisation de la glaire cervicale (obs. de Muller).

b) Les H.C.G. sont prescrites à la suite des H.M.G., de façon à réaliser le cycle physiologique et en particulier le pic pré-ovulatoire de L.H. C'est en effet la gonadotrophine chorionique qui déclenche l'ovulation, mais c'est elle qui est responsable des accidents d'hyperstimulation. Aussi son administration doit-elle être très prudente, et a-t-elle fait l'objet de plusieurs schémas. Le premier, utilisé par Muller, consiste à les prescrire pendant le traitement H.M.G., à cheval sur les dernières injections. Le deuxième, utilisé par Mauvais-Jarvis dans l'observation n° 11, consiste à les

faire aussitôt après la fin des H.M.G. Actuellement, elles sont administrées quelques jours après la fin des H.M.G., laissant de la sorte un intervalle libre.

4° Mauvais-Jarvis [25], tout comme Netter et Salomon [47], dégage de son étude du mode réactionnel de l'ovaire à la stimulation par H.M.G. et H.C.G. que la nature et l'importance de la réponse ovarienne à l'injection de ces dernières paraît surtout dépendre du degré de stimulation de la gonade par les gonadotrophines endogènes.

Taymor (in Mauvais-Jarvis) a noté la même corrélation : la réponse ovarienne, jugée sur l'apparition d'une glaire cervicale filante, est rapide quand le taux de gonadotrophines endogènes est normal. Elle est, par contre, beaucoup plus lente lorsque leur taux est bas.

Gemzell (in Mauvais-Jarvis) a de même remarqué que les malades hypophysectomisés ou à taux de gonadotrophines bas devaient être traités avec des doses plus élevées, ou pendant plus longtemps, que les malades chez lesquelles subsiste une sécrétion endogène de gonadotrophines hypophysaires.

Muller [46 et communication personnelle], pour obtenir des cycles ovulatoires consécutifs chez sa malade atteinte de D.O.G., a dû employer, à trois reprises, pour le premier cycle, une très forte dose, pour le suivant, une moins forte, et une dose presque trois fois moindre que la première pour le troisième.

5° Les ovulations ainsi obtenues n'avaient pu être contrôlées que par les décalages thermiques suivis de règles et les dosages biologiques, mais la survenue d'une grossesse démontre de façon éclatante que, dans le sexe féminin, l'ovaire peut être réactivé malgré sa mise au repos prolongé dû à l'absence ou du moins à la faiblesse des gonadotrophines endogènes.

IV. — A l'issue de cette étude du status endocrinien dans la dysplasie olfacto-génitale, il ressort que, les F.S.H. étant basses, nous sommes amenés à ne plus parler d'hypogonadisme normogonadotrophinique, mais d'hypogonadisme hypogonadotrophinique.

Cette notion a d'autant plus d'intérêt que l'impavidité des gonades aux gonadotrophines, qui était donnée comme un caractère du syndrome, est remise en question depuis l'obtention de cycles ovulatoires dont un suivi de grossesse à l'aide des gonadotrophines de femmes ménopausées et de femmes gravides. Et depuis l'obtention, à l'aide de ces dernières, d'un développement testiculaire certain.

CHAPITRE VII

DONNEES THERAPEUTIQUES

I. — En théorie, si on admet, comme de Morsier et comme nous avons essayé à plusieurs reprises de le souligner, que la lésion responsable de la D.O.G. se trouve au niveau hypothalamique et que l'hypophyse est anatomiquement normale, la thérapeutique du syndrome consisterait en l'administration de L.R.F. et F.R.F.

Mais à l'heure actuelle, ces substances, dont l'existence est à peine démontrée, ne sont pas encore isolées ni purifiées ni *a fortiori* utilisables.

II. — Il faut donc, pour soigner ces patients, agir pour l'instant à un degré plus bas.

A. — Le degré immédiatement au-dessous est celui des hormones hypophysaires L.H. et F.S.H. qui sont utilisées le plus habituellement sous forme de H.M.G. et H.C.G. Mais plusieurs problèmes surgissent :

a) D'abord un problème de prix de revient, ces substances étant très rares et très chères.

b) Ensuite, un problème d'utilisation. Les protocoles d'emploi, s'ils sont de mieux en mieux codifiés pour obtenir des cycles ovulatoires chez la femme, comme nous l'avons exposé lors de l'étude

des gonades, il en est tout autrement chez l'homme où il est prouvé que la stimulation du testicule par les gonadotrophines a été chaque fois qu'elle a été pratiquée, plutôt néfaste pour lui qu'utile. En particulier, nous ne connaissons pas de D.O.G. qui en ait réellement bénéficié.

c) Enfin un autre problème se pose. Chez les femmes, si l'histologie a montré l'existence de follicules, ils sont peu nombreux et il paraît donc logique de ne pas les gaspiller mais de les réserver, le temps voulu, pour l'obtention de grossesses désirées. Le même problème se trouve posé au sujet du testicule.

B. — Ainsi, c'est au niveau des hormones sexuelles que se situe actuellement la principale thérapeutique de la D.O.G.

a) Dans les deux sexes, sachant l'influence des hormones sexuelles sur la croissance, il semble qu'il ne faille pas se hâter, nous l'avons vu précédemment, de les administrer dans le cas où le sujet est de petite taille, afin de ne pas compromettre sa taille définitive.

b) Chez la fille, il est tout à fait possible de développer une morphologie féminine en réalisant des cycles artificiels associant œstrogènes et progestatifs. On réalise ainsi l'apparition des seins, des pilosités, des menstruations, ainsi qu'un bon développement et une bonne trophicité de l'appareil génital.

c) Chez le garçon, la virilisation est assez facilement obtenue par la testostérone et ses dérivés ; toutefois, il semble y avoir des exceptions (obs. n° 4) et ainsi il faut parfois avoir recours à des doses importantes. Dans la plupart des cas ont été obtenus l'apparition des pilosités, y compris la barbe, la mue de la voix, le développement des organes génitaux externes et de leurs glandes annexes, le développement d'une musculature et d'une morphologie masculine, et également l'apparition ou l'augmentation de la libido.

d) Chez l'homme ou la femme vus tardivement, en général des thérapeutiques hormonales ont déjà plus ou moins partiellement développé certains de leurs caractères sexuels (obs. n°s 1, 2 et 6). Cependant, dans un cas (obs. n° 7) où il n'y a eu aucun

traitement, le patient s'est installé dans son habitus d'hypogonadique et n'a pas désiré en sortir. Il est probable qu'il en a été de même pour le cas décrit dans l'observation n° 6 qui a été perdu de vue alors qu'il était en traitement.

Cette acceptation est également illustrée par la malade de Belaisch qui a refusé de se soumettre à la thérapeutique H.M.G. et H.C.G. lorsque la proposition lui en a été faite. Elle avait entre temps obtenu un certificat de stérilité lui ayant permis d'adopter un enfant. Certificat qui, deux ans plus tard, ne lui aurait pas été délivré...

III. — Jamais l'anosmie n'a été améliorée par les traitements utilisés jusqu'ici, qu'il s'agisse des gonadotrophines ou des hormones sexuelles.

Il est intéressant de rappeler à ce sujet que la sensibilité à l'exaltolide, qui n'existe que chez la femme et au cours de sa vie génitale, disparaît à la castration et réapparaît à l'administration des œstrogènes. Mais dans la D.O.G., pas de phénomène de ce genre ; en effet, il semble que l'anosmie soit due à une malformation, l'agénésie des lobes olfactifs, dont la cure ne paraît pas réalisable pour l'instant.

Dans l'immédiat, le problème thérapeutique à résoudre est donc celui de réaliser la spermatogénèse à l'aide des gonadotrophines. Par la suite, la réalisation d'une thérapeutique à base de releasing factors, si elle est possible, sera la façon apparemment la plus naturelle de soigner la D.O.G.

CONCLUSIONS

G. de Morsier a eu le premier le mérite d'établir une relation entre certains hypogonadismes et des lésions télencéphaliques. Il a ainsi défini la dysplasie olfacto-génitale dont il publia la première observation, en 1955, comme un syndrome associant à une anosmie, par agénésie des lobes olfactifs, un hypogonadisme qu'il attribua à une « hypoplasie de l'hypothalamus ». Cette entité nosologique est certainement plus fréquente qu'il pourrait sembler, car nombreux doivent être les cas méconnus.

Notre propos est de voir quelles sont les données récentes et quelle peut être la conception actuelle de ce syndrome à la lueur des 12 observations que nous avons pu colliger.

I. — Tout d'abord, une première constatation s'impose, la prédominance d'observations de cas masculins, 10 sur 12 ; prédominance retrouvée dans la plupart des publications de dysplasie olfacto-génitale concernant les deux sexes dans une proportion identique. Il peut y avoir deux raisons à ce fait : soit que l'atteinte gonadique ait été mieux acceptée par les femmes et n'ait pas aussi souvent motivé un examen endocrinologique, soit qu'il faille y voir un argument supplémentaire en faveur de la transmission héréditaire liée au gonosome X par analogie avec l'hémophilie par exemple.

II. — En ce qui concerne, d'autre part, le status endocrinien, chaque fois que des explorations complètes ont pu être pratiquées, le fonctionnement des différentes glandes endocrines, à l'exception de l'ovaire et du testicule, a été trouvé normal.

a) Quant à l'hypophyse, c'est la fonction gonadotrope qui est touchée de façon sélective : en effet, les gonadotrophines urinaires totales (G.U.T.) sont plus souvent basses que normales, notion en accord avec les dosages radioimmunologiques d'hormone lutéinisante (L.H.) et d'hormone de stimulation folliculaire (F.S.H.) récemment publiées. Les autres stimulines hypophysaires paraissent normales, à en juger par l'intégrité des axes hypophyso-thyroïdien et hypophyso-surrénalien, et la normalité du taux statique et dynamique de l'hormone somatotrope (S.T.H.) plasmatique, comme nous l'avons constaté dans une de nos observations. Cette normalité de la production de S.T.H. paraît être confirmée par l'absence de trouble de la croissance patent, compte tenu des tailles respectives des ascendants et des collatéraux d'une part, et surtout du fait que l'on a affaire à un hypogonadisme. Toutefois, on peut se demander si les patients sont aussi grands qu'ils l'auraient été si leur hypogonadisme avait été d'origine gonadique.

b) La fréquence de la cryptorchidie qui est relatée dans l'observation princeps témoigne peut-être du déficit précoce en gonadostimulines, mais l'atteinte gonadique n'est pas irréversible : c'est là l'apport le plus important. En effet, il semble que les gonades soient mises au repos prolongé du fait de la faiblesse du taux des gonadotrophines endogènes, mais qu'elles soient susceptibles d'être réveillées par les gonadotrophines extraites des urines de femmes ménopausées (H.M.G.) et les gonadotrophines extraites des urines de femmes gravides (H.C.G.) à condition d'utiliser des doses très élevées. La nécessité d'employer de telles doses, plus pharmacologiques que physiologiques, témoigne peut-être d'un trouble momentané de la réceptivité de la gonade dû à l'absence prolongée de stimulation endogène.

c) Il n'y a certainement pas un manque de réceptivité définitif des gonades aux gonadotrophines puisque, au fil du temps et des traitements, les doses nécessaires vont diminuant pour se rapprocher de celles utilisées pour la stimulation des gonades normales. En outre, nous avons rappelé à ce sujet la différence entre l'ovaire, où il existe des follicules pouvant être immédiatement stimulés, et le testicule, où il faut d'abord réaliser une maturation

équivalente à la puberté avant d'espérer obtenir un résultat sur le plan hormonal et beaucoup de temps pour maturer la spermatogonie en spermatozoïde, tout en sachant le rôle parfois nocif des gonado-stimulines vis-à-vis des tubes séminifères dans les dysgénésies gonadiques d'origine centrale.

III. — En ce qui concerne enfin les lésions neurologiques centrales qui furent les premières décrites, il ressort de cette étude un certain nombre de constatations.

a) Tout d'abord, ce sont elles qui sont responsables de l'anosmie. Anosmie qui a semblé plus complète qu'il n'est d'usage de le dire, particulièrement dans la littérature de langue anglaise où on parle plus volontiers d'hyposmie et qui, chez 10 de nos patients, pourrait être due à une agénésie bilatérale des lobes olfactifs étant donné leur absence totale de perception olfactive proprement dite. Cependant lorsque des tomographies du massif ethmoïdien ont été pratiquées, elles n'ont pas toujours mis en évidence des anomalies des gouttières olfactives.

b) Ensuite, l'absence de réponse gonadique au citrate de clomiphène est un argument supplémentaire pour confirmer l'hypothèse émise par G. de Morsier qui situait la lésion responsable de l'hypogonadisme dans la dysplasie olfacto-génitale au niveau de l'hypothalamus.

c) Mais, de toute façon, les enquêtes anatomiques manquent et il faut se référer aux observations de G. de Morsier et de Gauthier, où sont signalées des hypophyses anatomiquement normales et des agénésies des lobes olfactifs unilatérales ou bilatérales associées à un manque de développement de l'hypothalamus.

d) Tous les électroencéphalogrammes de nos patients sont normaux ; ces derniers ne présentent pas de troubles psychotiques majeurs, ni même mineurs, et mènent une vie professionnelle normale. Certains font des études supérieures. En particulier, pas un seul d'entre eux n'a présenté de signe de comitativité. Ceci à l'opposé des premières publications où l'on note la fréquence de sujets débiles mentaux présentant des affections psychotiques ou neuro-

logiques graves. Il ne semble donc pas que ces troubles fassent obligatoirement partie du syndrome, mais ils ne font, quand ils existent, que confirmer ce que nous savons déjà, l'existence d'une lésion encéphalique.

IV. — Ceci amène à reconsidérer d'une manière générale le problème des malformations associées. Parmi celles citées, la plus fréquente serait la brièveté du quatrième métacarpien que nous n'avons pas retrouvée, mais elles semblent trop disparates et trop polymorphes pour s'insérer dans le syndrome.

a) La lésion rhinencéphalique est bien responsable de la dysplasie olfacto-génitale, et on n'en connaît pas la cause. Est-elle d'origine génétique ? Des anomalies du caryotype ont certes été retrouvées, mais inconstantes et non systématisées. La chromatine sexuelle est normale dans nos observations. En faveur d'une hypothèse génétique, il est retrouvé à trois reprises dans nos observations une notion familiale, avec chaque fois la possibilité de transmission héréditaire maternelle liée au gonosome X, ce qui est parfaitement en accord avec l'existence d'une proche consanguinité dans un de nos cas féminins, et avec les hypothèses antérieurement soulevées et aussi, comme nous l'avons déjà vu, avec la prédominance du nombre de cas masculins.

b) Quoi qu'il en soit du déterminisme génétique ou non de la dysplasie olfacto-génitale, l'influence des structures nerveuses centrales sur le fonctionnement gonadique est évidente : ainsi, dans le cadre des syndromes neuro-germinaux, à côté de la dysplasie olfacto-génitale pure, il y a certainement place pour des formes dégradées où l'anosmie n'a pas été mise en évidence, mais aussi pour les autres cas d'hypogonadisme hypogonadotrophinique liés à d'autres atteintes du téléencéphale.

V. — Mais un des intérêts de la dysplasie olfacto-génitale et non le moindre réside dans son accessibilité thérapeutique permettant à ces patients, grâce à l'hormonothérapie substitutive, non seulement de normaliser leur morphologie et leur vie de relation, mais

encore de leur offrir la possibilité d'avoir une descendance. Ceci est déjà acquis pour les femmes, il faut espérer que ce le sera prochainement pour les hommes.

Dans une étape suivante, la préparation puis l'administration des releasing factors L.-R.F. et F.-R.F. (ou L.R.-Hormone et F.R.-Hormone) apportera peut-être, avec la preuve de l'intégrité anatomique de l'hypophyse, la thérapeutique apparemment la plus naturelle de la dysplasie olfacto-génitale ou syndrome de de Morsier.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BRICAIRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ALIKHAN (M.). — L'épilepsie et l'anosmie héréditaire. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1920, pp. 211-213.)
2. BELAISCH (J.), MUSSET (R.) et NETTER (A.). — Aménorrhées primaires normogonadotrophiques. Un cas de syndrome olfacto-génital. (*Ann. Endocrin.*, 1965, 26, 3, 267-282.)
3. BENOIT (J.) et ASSENMACHER (I.). — Le contrôle hypothalamique de l'activité pré-hypophysaire gonadotrope. (*J. Physiol.*, Paris, 1955, 47, pp. 427-567.)
4. BIBEN (R.L.) et GORDAN (G.S.). — Familial hypogonatrophic eunuchoidism. (*J. Clin. End.*, 15 août 1955, 931-942.)
5. BOURDOURESQUES (J.), BERNARD (P.), PACHE (R.). — Corrélations neuro-endocriniennes. (*E.M.C.*, « Glandes endocrines », avril 1966, 10.001 B.10.)
6. CABAU (A.). — Traitement de l'anovulation par les hormones gonadotropes humaines. (*Thèse Doct. Méd.*, 1965, 135 p.)
7. CALVET (J.), PLANEL (H.) et coll. — Muqueuse nasale et glandes génitales. (*XV^e Congrès de la Société O.R.L. Latine*, Bologne, avril.)
8. CINCIULLO (D.). — Anosmie héréditaire liée au sexe. (*Oto-Rhino-Laring. Ital.*, 1957, 25, pp. 231-235.)
9. CROOKE (A.C.). — The clinical effects of human pituitary and urinary gonadotropins. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1964, 57, n° 2, 11-114.)
10. DA LAGE (C.). — Le contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope. (*Act. End.*, Paris, 1961, pp. 77-89.)
11. DECOURT (J.) et MICHARD (J.P.). — Les troubles de la puberté féminine et leur traitement. (Paris, Masson édit., 1958.)

12. DECOURT (J.) et GENNES (J.L. DE). — Traitement des insuffisances anté-hypophysaires. (*Revue du Praticien*, 1967, XVII, n° 28, pp. 3989-3999.)
- 12 bis. DECOURT (J.) et DOUMIC (J.). — L'évolution du morphogramme au cours de l'adolescence. Le morphotype masculin. Le morphotype féminin. Aspects anthropométriques de l'eunuchoïdisme dans les deux sexes. (*Sem. Hôp. Paris*, 1950, 51, 2457-2474.)
13. EVERETT (J.W.). — Central neural control of reproductive functions of the adenohypophysis. (*Physiological Reviews*, 1964, 44, pp. 373-431.)
14. FILHO (A.S.) et SCHERMANN (J.). — Eunuchoidisme hypogonadotrophique idiopathique et anosmie. (*O. Hospital*, janvier 1967, 71, n° 1, 99-107.)
- 14 bis. FORTUNATO et NICCOLINI. — Olfaction et ses corrélations. (Chapitre V, pp. 223-269.)
15. GAUTHIER (G.). — La dysplasie olfacto-génitale (agénésie des lobes olfactifs avec absence de développement gonadique à la puberté). (*Thèse Médecine*, Genève, 1960, n° 2639, 416 p.)
16. GAUTHIER (G.). — La dysplasie olfacto-génitale (agénésie des lobes olfactifs avec absence de développement gonadique à la puberté). (*Acta Neurovegetativa*, 1960, 21, pp. 345-394.)
17. GUILLERMAIN (R.). — Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. (*Rec. Prog. Horm. Res.*, 1964, 20, pp. 89-130.)
18. HENKIN (R.I.). — Hypogonadism associated with familial hyposmia. (*Clin. Res.*, 1965, 13, 244.)
- 18 bis. HESCHL. — Mitteilungen aus der pathologisch anatomischen Anstalt in Krakau. (*Osterr. Zschr. Prakt. Heilk.*, 1861, 7, 12.)
19. KALLMANN (F.), SCHONFELD (W.A.) et BARRERA (S.E.). — The genetic aspects of primary eunuchoidism. (*Amer. J. Ment. Defic.*, 1944, 48, 203.)
20. KLOTZ (H.P.). — Le syndrome « ovaires non fonctionnels », pp. 133-137. Hypoplasie et malformation de l'appareil génital interne de la femme. (*Soc. Franç. de Gynécol.*, Masson édit., 1964.)
21. KORDON (C.), BACHRACH (D.). — Influence de lésions hypothalamiques sur la fonction génitale de la rate. (*C.R. Acad. Sc. Paris*, 1959, 248, pp. 301-304.)
22. LANDRY (M.) et FAVRE (F.). — Les corrélations naso-génitales. Aperçu anatomo-clinique et thérapeutique. (*Sandorama*, 1969, n° 12, pp. 7-9.)

23. LE MAGNEN (J.). — Les fonctions proprement olfactives du rhinencéphale. In: Les grandes activités du rhinencéphale. II. Physiologie et pathologie du rhinencéphale. (Ed. par Th. Alajouanine, Paris, Masson 1961, pp. 127-144.)
24. LEPRAT (J.) et PHILBERT (M.). — La dysplasie olfacto-génitale: une cause volontiers méconnue d'aménorrhée primaire. (*Vie Méd.*, 1969, 50, n° 4, p. 357.)
25. MAUVAIS-JARVIS (P.), JAYLE (M.F.), DECOURT (J.) et LOUCHART (J.). — Etude du mode réactionnel de l'ovaire à la stimulation par les gonadotrophines humaines (H.M.G. et H.C.G.). (*Presse Médicale*, 1967, 75, n° 40, pp. 1971-1974.)
26. MAUVAIS-JARVIS (P.) et GHNASSIA (J.P.). — Données récentes sur l'induction artificielle de l'ovulation. I. Les gonadotrophines humaines. (*Presse Médicale*, 1967, 75, n° 48, pp. 2449-2454.)
27. MAUVAIS-JARVIS (P.) et GHNASSIA (J.P.). — Données récentes sur l'induction artificielle de l'ovulation. II. Le clomiphène. (*Presse Médicale*, 1967, 75, n° 50, pp. 2555-2559.)
28. MAUVAIS-JARVIS (P.), GHNASSIA (J.P.), DOLAIS (J.) et ROSSELIN (G.). — Action du citrate de clomiphène sur le taux des gonadotrophines plasmatiques (H.F.S.H. et H.L.H.). (*Presse Médicale*, 1969, 77, n° 43, pp. 1759-1763.)
29. MAESTRE DE SAN JUAN (A.). — Falta total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congenita de los testiculos y membre viril. (*El Siglo Medico*, 1856, 211.)
30. MORSIER (G. DE). — Malade présentant un syndrome d'eunuchoïdisme associé à l'épilepsie. (*Rev. Méd. Suisse Romande*, 1927, 47, p. 511.)
31. MORSIER (G. DE). — Etude sur les dysraphies crânio-encéphaliques. 1. Agénésie des lobes olfactifs (telencephaloschizis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (telencephaloschizis médian). La dysplasie olfacto-génitale. (*Schweiz. Arch. Neurol.*, 1955, 74, 309-361.)
32. MORSIER (G. DE), GAUTHIER (G.). — La dysplasie olfacto-génitale. Agénésie des lobes olfactifs avec absence de développement gonadique à la puberté. (*Comptes Rendus du Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes*, Tours, 8-13 juin 1959, pp. 490-491. Paris, Masson et Cie édit., 1960.)
33. MORSIER (G. DE). — Median cranio-encephalic dysraphias and olfacto-genital dysplasia. (*World Neurol.*, 1962, 3, pp. 485-506.)

34. MORSIER (G. DE). — La dysplasie olfacto-génitale. Trois cas observés chez le veau. Essai de tératogénèse. (*Acta Neurol. Pathol.*, 1962, 1, pp. 433-449.)
35. MORSIER (G. DE), GAUTHIER (G.). — La dysplasie olfacto-génitale. (*Pathol. Biol.*, 1963, II, pp. 1267-1272.)
36. MORSIER (G. DE), GAUTHIER (G.). — La dysplasie olfacto-génitale. Neuro-pathologie, endocrinologie, génétique. In *Hypoplasie et malformation de l'appareil génital de la femme*, pp. 139-172. Paris, Masson et Cie édit., 1964.)
37. MROUEH (A.) et KASE (N.). — Olfactory genital dysplasia. (*Amer. J. Obst. Gyn.*, 1960, n° 4, pp. 525-527.)
38. MULLER (P.), DELLENBACH (P.), KELLER (B.). — Les petits ovaires non fonctionnels. Aspects cliniques, problèmes étiopathogéniques et essais thérapeutiques. (*C.R. Soc. Gyn.*, Paris, 1962, 32, pp. 573-586.)
39. MULLER (P.), DELLENBACH (P.), WEILL (G.) et KELLER (B.). — L'hypoplasie ovarienne : variétés cliniques et possibilités thérapeutiques. (*Rev. Franç. Gyn. Obst.*, 1963, 58, pp. 113-131.)
40. MULLER (P.). — La dysplasie olfacto-génitale chez la femme. (*Path. et Biol.*, 1963, 11, 1273-1277.)
41. MULLER (P.). — Die olfacto genital Dysplasie. (*Gynaecologia*, 1964, 158, 137-142.)
42. MULLER (P.). — La dysplasie olfacto-génitale. (*Sem. des Hôp.*, 41^e année, 1965, n° 14, pp. 854-857.)
43. MULLER (P.). — Olfacto genital dysplasia : case report. (*Obst. Gynec. Digest*, décembre 1965, p. 67.)
44. MULLER (P.), GREINER (G.) et WACKENHEIM (A.). — La dysplasie olfacto-génitale ou syndrome de de Morsier. Etude clinique, discussion pathogénique, problèmes étiologiques et thérapeutiques. (*Revue Oto-Neuro-Ophth.*, 1966, 38, n° 6, pp. 273-286.)
45. MULLER (P.), LÉVY (G.), KELLER (B.) et DAUCOURT (J.). — La réceptivité ovarienne et ses troubles. (*Rev. Franç. Gynéc.*, 1967, 62, 3, 143-152.)
46. MULLER (P.), LÉVY (G.), VANDERVELLEN et KELLER (B.). — Hypoplasie ovarienne majeure avec aménorrhée primaire et son traitement par les gonadotrophines humaines (H.M.G.). (*Ann. d'Endocrin.*, Paris, 1967, 28, n° 4, pp. 495-500.)
47. NETTER (A.) et SALOMON (Y.). — Les inducteurs de l'ovulation. (*Revue du Praticien*, 1966, t. XVI, p. 1531.)

48. NOWAKOWSKI (H.) et LENZ (W.). — Genetic aspects in male hypogonadism. (*Recent Prog. Hormone Res.*, 1961, 17, 53-95.)
49. NYSSSEN (R.), HELMSMOORTELT (J.) et THIENPONT (B.). — A propos de l'anosmie héréditaire, familiale et congénitale. (*Ann. Oto-Laryng.*, Paris, 1933, pp. 686-692.)
50. PARKS (A.S.) et BRUCE (J.M.). — Olfactory in mammalian reproduction. (*Science*, 1961, 134, 1049.)
51. PASSOUANT (P.). — Olfaction et épilepsie. (*La France et ses Parfums*, avril 1966, 8.)
52. POZANSKI (W.J.), BENNET (J.) et MACKENDRY (J.B.R.). — Urinary steroid pattern in male hypogonadotropic hypogonadism. (*Can. Med. Ass. J.*, 196, 273.)
53. RENNER (L.). — Le rôle des anomalies du système nerveux central dans la genèse de l'hypoplasie ovarienne et la dysplasie olfacto-génitale. (*Thèse Doct. Méd.*, Strasbourg, 1965, n° 84, 173 p.)
54. SAEZ (J.M.) et BERTRAND (J.). — Studies of testicular function in children : plasma concentration of testosterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate before and after stimulation with human chorionic gonadotrophin. (*Steroids*, 1968, 12, 749.)
55. SAWYER (C.H.) et coll. — Further evidence for the identity of hypothalamic areas controlling ovulation and lactation in the rabbit. (*Endocrinology*, 1963, 73, pp. 338-344.)
56. SCHNEIDER (R.A.) et coll. — Olfactory perception thresholds in hypogonadal women : changes accompanying administration of androgen and oestrogen. (*J. Clin. Endocr. Metab.*, 1958, 18, pp. 379-390.)
57. SCHNEIDER (R.A.). — Le sens de l'odorat chez l'homme. Bases physiologiques de l'olfaction. (*New England J. Med.*, 1967, 277, n° 6, 299-303.)
58. SIGNORET (J.P.) et MAULÉON (P.). — Action de l'ablation des bulbes olfactifs sur les mécanismes de reproduction de la truie. (*Ann. Bioch. Biophys.*, 1962, 2, pp. 167-174.)
59. SOULAIRAC (A. et M.L.). — Modifications du comportement sexuel et du tractus génital du rat mâle après lésions hypothalamiques. (*C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, pp. 1097-1100.)
60. SOULAIRAC (A. et M.L.). — La régulation hypothalamique des glandes sexuelles. (*Actualités Endocrinologiques de la Pitié*, 1960, pp. 129-134.)

61. SOULAIRAC (A. et M.L.). — Contrôle nerveux central extra-hypophysaire de la fonction testiculaire. (In *Actualités Endocrinologiques*, Expansion Scient. édit., 1967.)
62. SPARKES (R.S.), SIMPSON (R.W.) et PAULSEN (C.A.). — Familial hypogonadotrophic hypogonadism with anosmia. (*Arch. Intern. Med.*, 1968, 121, n° 6, pp. 534-538.)
63. VAGUE (J.) et coll. — Note sur les relations entre les lésions testiculaires et les lésions nerveuses centrales. (*Ann. Endocr.*, Paris, 1958, 19, pp. 572-577.)
64. VAGUE (J.) et coll. — Les dégénérescences neuro-germinales. (*Actualités Endocrinologiques*, 1961, pp. 125-131.)
65. VAGUE (J.) et coll. — Spermatogénèse et maladies du système nerveux. (*Path. Biol.*, 1963, II, pp. 1310-1327.)
66. VAGUE (J.) et coll. — Les hypoplasies ovariennes primitives. (In : *Hypoplasie et malformations de l'appareil génital interne de la femme*, pp. 89-132. Paris, Masson édit., 1964.)
67. WAYNE BARDIN (C.), GRIFF (T.), ROSS, ARLEEN (B.), RIFKIND, CHARLES (M.), CARGILLE, MORTIMER (B.), LIPSETT. — Studies of the pituitary Leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia : comparison with normal men, prepuberal boys, and hypopituitary patients. (*The J. of Clin. Investigation*, 1969, 48, pp. 2046-2056.)
68. WEIDENREICH (F.). — Über partiellen Riechlappendefekt und Eunuchoidismus beim Menschen. (*Zeitschr. Morph. Anthropol.*, 1914, 18, pp. 157-190.)
69. WILLIAMS (R.). — « Hypogonadotrophic eunuchoidism » et « Kallmann's syndrome ». (In : *Textbook of endocrinology*, I, pp. 431 et 1005. Sanders edit., 1968.)

